

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
Klinik der Ludwigs-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Steffen Massberg

Prädiktiver Wert der Koronarsklerose bei Niereninsuffizienz

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Sebastian Mühle
aus
München

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Alexander Becker

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Christian Thilo

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. Franz von Ziegler

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 12.03.2020

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	- 1 -
1 Einleitung.....	- 3 -
2 Theoretische Grundlagen.....	- 7 -
2.1 Pathomorphologische Grundlagen	- 7 -
2.1.1 Die Atherosklerose der Koronaren.....	- 7 -
2.1.2 Die chronische Niereninsuffizienz	- 9 -
2.1.3 Chronische Niereninsuffizienz als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen	- 12 -
2.1.4 Die kardiovaskulären Veränderungen bei chronischer Niereninsuffizienz	- 13 -
2.1.5 Arteriosklerose und Atherosklerose bei chronische Niereninsuffizienz	- 16 -
2.2 Technische Grundlagen	- 17 -
2.2.1 Die Computertomographie	- 17 -
2.2.2 Die Elektronenstrahl-Computertomographie (EBCT)	- 18 -
2.2.3 Vergleich zwischen MSCT und EBCT	- 19 -
2.2.4 Der Calcium-Score (Agatston-Score).....	- 19 -
3 Patienten, Material und Methoden	- 21 -
3.1 Studienprotokoll und Patientenkollektiv	- 21 -
3.2 Durchführung des MSCT	- 22 -
3.3 Statistische Verfahren	- 23 -
4 Ergebnisse	- 25 -
4.1 Beschreibung des Studienkollektivs	- 25 -
4.2 Verteilung des Koronarkalks	- 28 -
4.3 Kardiovaskuläre Ereignisse.....	- 31 -
5 Diskussion	- 36 -
6 Zusammenfassung	- 42 -
7 Anhang.....	- 44 -

7.1	Abkürzungsverzeichnis	- 44 -
7.2	Abbildungsverzeichnis	- 44 -
7.3	Tabellenverzeichnis.....	- 45 -
8	Literaturverzeichnis.....	46
9	Danksagung	54
10	Eidesstattliche Versicherung	55

1 Einleitung

Obwohl die Inzidenz für Herzinfarkte in der Bundesrepublik Deutschland in den letzten Jahren gesunken ist, ist die koronare Herzkrankheit (KHK) bei Frauen und Männern nach wie vor die häufigste Todesursache. Im Jahr 2016 starben in Deutschland laut amtlicher Todesursachenstatistik insgesamt 54.670 Frauen und 66.061 Männer an einer KHK, das entspricht 11,8 % aller Todesfälle bei Frauen und 14,7 % aller Todesfälle bei Männern. Davon verstarben 20.539 Frauen und 28.130 Männer (4,4 % bzw. 6,3 % aller Todesfälle) an einem Herzinfarkt.

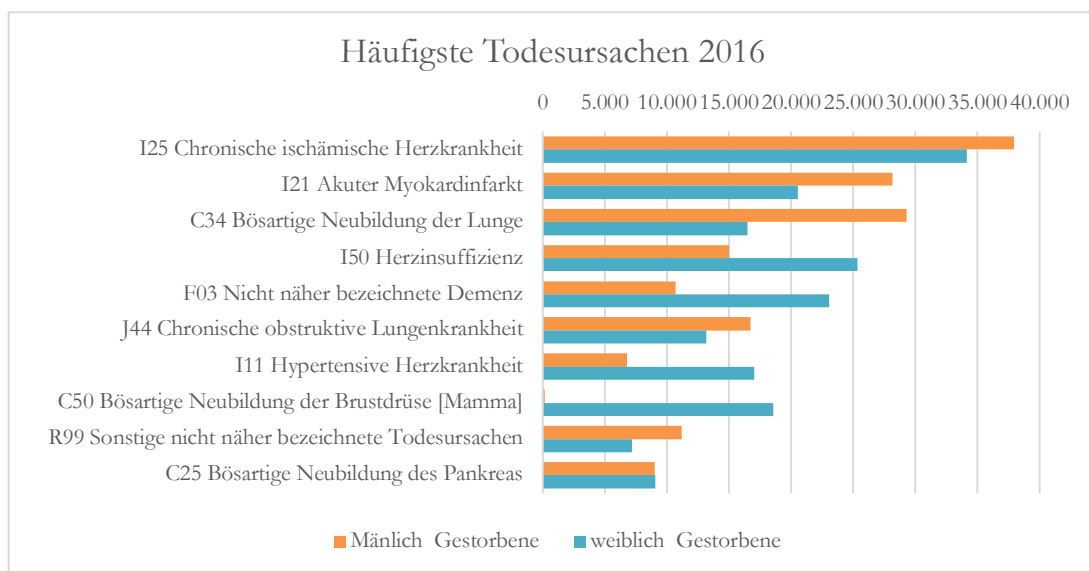


Abb. 1: aus dem statistischen Bundesamt Bundesrepublik Deutschland – die häufigsten Todesursachen im Jahre 2016

Der Benefit einer primären Prävention [1] konnte vor allem bei Risiko-Patienten in zahlreichen Studien gezeigt werden. Hierzu gehören Lifestyle-Änderungen wie regelmäßige körperliche Aktivitäten, Nikotin-Abstinenz, gesunde Ernährung (Mediterrane Diät) [2], das Anstreben eines Normal-Gewichts (BMI 20-25) sowie Stressabbau. Aber auch medikamentöse Therapien können das Risiko Kardiovaskuläre Erkrankungen signifikant senken [3]. So lag in den letzten Jahren ein Schwerpunkt der Forschung auf der medikamentösen Senkung des LDL, welches eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der Atherosklerose spielt [4], [5] und dadurch als Risikofaktor für die koronare Herzerkrankung zählt. Hier konnte wiederholt die Effektivität der Statin-Therapie belegt

werden [6]. Zuletzt wurde die Bedeutung eines niedrigen LDL vor allem bei Hoch-Risiko-Patienten durch die Einführung der PCSK 9 - Hemmer (Proteinkonvertase Subtilisin Kexin Typ 9 – Hemmer: Evolocumab u. Alirocumab) nochmals betont [7]. Diese neue Medikamentengruppe kann bei Unverträglichkeiten gegenüber Statinen als Monotherapeutikum eine Reduktion des LDL bis zu 47 % bewirken [8] oder als Zusatz – Therapeutikum zur herkömmlichen Statin-Therapie bei unzureichender Senkung des LDL Spiegels verwendet werden [7].

Aber auch die medikamentöse Einstellung einer arteriellen Hypertonie [9] oder eines Diabetes Mellitus gelten seit Jahren als äußerst effektive Primärprophylaxe [10] und haben in die ESC Leitlinie 2016 „Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen“ Einzug gefunden.

Durch Anwendung primärpräventiver Maßnahmen können somit vor allem bei Risikopatienten die Inzidenz als auch die Mortalität kardiovaskulärer Erkrankungen gesenkt werden.

Ein praktisches Problem stellt jedoch die Demarkierung von Risikopatienten dar, welche dann letztlich einer Primärprävention zugeführt werden soll. Hierzu gibt es mehrere Risiko-Modelle wie z.B. der ESC-SCORE (**S**ystematic **C**Oronary **R**isk **E**valuation), der PROCAM-Score (**P**ROspective **C**Ardiovascular **M**ünster) oder der Framingham-Risiko-Score, welche vor allem die Haupt-Risikofaktoren der Arteriosklerose wie Geschlecht, Alter, Diabetes, Fettstoffwechselstörung und Adipositas einschließen und jeweils mit unterschiedlicher Gewichtung werten und dadurch unterschiedliche Schwerpunkte der Risikoabschätzung erlangen. So setzt zum Beispiel der Framingham-Risiko- Score seinen Schwerpunkt in das Manifestationsrisiko einer koronaren Herzerkrankung mit all seinen Manifestationen (Angina Pectoris, Herzinfarkt, Herztod), während sich der PROCAM-Score allein auf das Risiko an einen Herzinfarkt zu erkranken oder zu versterben bezieht. Der ESC-Score hingegen bezieht sich auf das kardiovaskuläre Sterbe - Risiko und schließt Herzinfarkte, Schlaganfälle, Aortenrupturen, ect. als Endpunkte ein [11]. Somit ist es nicht verwunderlich, dass es zu unterschiedlichen Ergebnissen kommt, wenn alle Scores bei ein und demselben Patienten angewendet werden.

Allen Scores hingegen ist gemein, dass sie systemischen Limitationen unterlegen sind und ihre diagnostische Aussagekraft dadurch erheblich eingeschränkt sein können.

So überschätzt z.B. der Framingham-Score das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen für deutsche Patienten [12], [13] , da er aus einer definierten Population (Bevölkerung von

Framingham – Massachusetts) errechnet wurde und nicht auf andere Populationen oder ethnischen Gruppen übertragbar ist. Auch schlossen die Scores unterschiedliche Altersgruppen ein bzw. aus.

Des Weiteren werden einige Risikofaktoren nur qualitativ (im Sinne der Frage ja / nein) berücksichtigt und nicht quantitativ (z.B.: Wie viele Zigaretten pro Tag werden geraucht, wie hoch ist der BZ – Spiegel bzw. HbA1c).

Zuletzt werden andere wichtige Risikofaktoren wie Stress, Taille-Hüft-Verhältnis, Adipositas, Lebensstil (körperliche Bewegung), ect. überhaupt nicht berücksichtigt. So könnte regelmäßige körperliche Aktivität je nach Umfang und Alter eine Prognoseverbesserung bis zu 40 % bewirken [13] .

Dies allem ist geschuldet, dass nur 50-60 % aller Herzinfarktpatienten gemäß diesen Scores zur Hochrisikogruppe zählen und 40 -50 % nur einem niedrig bis moderaten Risiko zugeordnet werden können.

Aber auch andere nichtinvasive funktionelle diagnostische Verfahren wie die Ergometrie (SEN 61%), die Stress-Echokardiographie (SEN 80%), Single-Photon-Emissions-Computertomografie (SPECT, SEN 83%) oder weitere bildgebende Verfahren wie Magnetic Resonance Imaging (MRI) oder computertomographische Angiographie (CTA) zeigen bei der Detektion einer KHK allenfalls eine Sensitivität von bis zu 85 % [14] und sind somit für die Früherkennung bzw. Risikoeinschätzung einer noch nicht manifesten koronaren Herzerkrankung unzureichend.

Somit ist es nicht verwunderlich, dass nach ergänzenden diagnostischen Verfahren zur Risiko-Bewertung eines Patienten gesucht und in der Bestimmung des Koronarkalks durch die Elektronenstrahl-Computertomographie (EBCT) oder der Mehrzeilen-Computertomographie (MDCT) vor allem bei Patienten mit fehlender oder niedrig bewerteter Risikoeinschätzung durch die herkömmlichen Scores ein effektives zusätzliches Instrument gefunden wurde [15]. Hierbei wird mittels oben genannter bildgebender Verfahren der Koronarkalk in den Arterien dargestellt und mittels verschiedener Scoring-Modelle (z.b. Agatston Score [16]) bewertet. Bei dem Agatston Score wird jede Fläche, welche $>$ als 1 mm² und eine Dichte von mindestens 130 HU (Hounsfield Units) hat, als Kalk definiert. Diese Definition ermöglicht eine Abgrenzung vom Bildrauschen. Die so demarkierten Verkalkungen werden dann mit einer Zahl (1=130 – 199HU; 2=200 – 299HU; 3=300 – 399HU; 4>400HU) und der Fläche aller Verkalkungen multipliziert, was den endgültigen Score – Wert ergibt. Somit berücksichtigt der Agatston – Score die Ausdehnung der Kalzifikation als auch deren Kalziumgehalt. Alternativ zum Agatstonscore

werden der Volumen- [17] oder der Massenscore verwendet. Dieser versucht, den möglichen unterschiedlichen Gewebeaufbau innerhalb eines Voxels, der kleinsten erfassten Einheit beim CT, durch Hochrechnung zu berücksichtigen, um so genauere Aussagen über das Ausmaß der Kalzifizierung zu liefern.

Durch die Bestimmung der Kalziumlast in den Koronararterien kann vor allem bei asymptomatischen Patienten eine zuverlässige und individuelle Aussage über das Risiko gemacht werden, eine klinisch relevante koronare Herzerkrankung zu entwickeln.

In der Bundesrepublik Deutschland gibt es aktuell mehr als 2 Mio. chronisch Nierenerkrankte. Es besteht ein enger Zusammenhang zwischen einer chronischen Niereninsuffizienz und dem Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen oder Todesfällen, welche zudem abhängig von dem Ausmaß der Niereninsuffizienz zu sein scheint [18]. Das Verstehen dieser Zusammenhänge sowie die Früherkennung solcher Hochrisikopatienten für kardiovaskuläre Komplikation sind für eine Präventivmedizin essenziell. Da sich bei der chronischen Niereninsuffizienz neben der klassischen Kalzifikation der Tunica Intima (Atherosklerose) auch eine Kalzifikation der Tunica Media bilden kann, stellt sich die Frage, ob sich durch diese unterschiedlichen Kalzifikationsvorgänge der Voraussagewert einer Koronarkalkbestimmung bei chronischer Niereninsuffizienz verändert. Ziel unserer prospektiven Studie war es somit, den prädiktiven Wert der Koronarsklerose in der speziellen Risikogruppe der chronischen Niereninsuffizienz zu untersuchen. Die koronare Verkalkung wurde dabei mit der Mehrzeilencomputertomographie bestimmt und mit Hilfe des Agatston Scores quantifiziert. 1094 Patienten wurden in zwei Gruppen je nach ihrer GFR eingeteilt (GFR größer und kleiner als 30 ml/min.) und gegenseitig verglichen. Als Endpunkte der Studie wurden der Myokardinfarkt und der plötzliche Herztod festgesetzt.

2 Theoretische Grundlagen

2.1 Pathomorphologische Grundlagen

2.1.1 Die Atherosklerose der Koronaren

Die Atherosklerose ist eine Erkrankung der menschlichen Arterie, welche bereits vor Jahrtausenden auftrat. Ruffer konnte 1911 entsprechende Läsionen in einbalsamierten Mumien von vor 3500 Jahren feststellen [19]. Bereits Aristoteles dokumentierte sein Wissen über arteriosklerotischen Veränderungen im menschlichen Körper, aber erst im 18. Jhd. wurden die bis dato anatomisch erfasste Veränderung als pathologisch beschrieben (Crell 1740). Seit dieser Zeit wurden eine Vielzahl an Theorien zur Pathogenese der Arteriosklerose verfasst und noch bis heute sind nicht alle zellulären und molekularen Interaktionen der Entzündungstheorie bekannt und somit Teil aktueller Forschung.

Die Arteriosklerose wird heute als eine variable Kombination von Intima-Veränderung mit fokaler Akkumulation von Lipiden, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutprodukten, fibrösem Gewebe und Kalziumablagerungen verbunden mit Veränderungen der Media definiert. Stary et al. [20] entwickelte in den 90er Jahren ein Modell der verschiedenen Stadien unter Berücksichtigung des Lebensalters und histologischen Kriterien, welche von der American Heart Association als Klassifikation aufgenommen wurde und sich international durchsetzen konnte (siehe Tabelle 1).

Am Anfang der Gefäßveränderung steht eine endotheliale Dysfunktion, welche durch die bekannten Risikofaktoren verursacht werden können. Hierdurch erhöht sich die Permeabilität des Endothels für z.B. Lipoproteine oder anderen Blutbestandteilen. Die Ursache dieser Endothelstörung wird in der verminderten Synthese von Stickstoffmonoxid (NO) bzw. in einer reduzierten Bioaktivität von NO vermutet. Stickstoffmonoxid besitzt vasodilatative, antithrombotische und antiproliferative Eigenschaften und ist somit Gefäß protektiv. Durch diese endotheliale Dysfunktion verliert die Intima ihren Schutz und reagiert mit einer inflammatorischen Antwort [21]. Hierdurch werden die Endothelzellen stimuliert, vermehrt Adhesive-Cell-Surface-Glykoproteine (VCAM) zu produzieren. Dabei spielt das VCAM – 1 aus der VCAM-Familie eine besondere Rolle, da es spezifisch die Monozyten und T-Lymphozyten bindet und in den arteriosklerotischen Läsionen übermäßig produziert wird. Stimulus für diese Überproduktion soll ein erniedrigtes NO

Läsionstyp	Bezeichnung	Komposition
I	Initiale Läsion	Intimale Lipoproteine und vermehrt Makrophagen
II	„fatty streak“	Typ I + Makrophagenakkumulation/ Intrazelluläre Lipide
III	Präatherom	Typ II + extrazelluläre Lipidpools
IV	Atherom	Typ III + konfluierende extrazelluläre Lipidpools (Atheromkern) + strukturelle Intimaschäden
Va	Fibroatherom	Typ IV + fibröse Kappe + Nekrosen
Vb	Kalzifizierte Läsion	Läsion, die vorwiegend aus kalzifizierten Arealen besteht
Vc	Fibrotische Läsion	Läsion mit minimalem Lipidanteil, die vorwiegend aus Kollagen besteht

Tab. 1: Klassifikation für atherosklerotische Läsionstypen nach AHA

und die vermehrte Anwesenheit von oxygenierten Phospholipiden in der Intima sein [22]. Hierdurch werden also vermehrt Monozyten an das Endothel gebunden, welche dann unter Stimulus von anderen Entzündungsmediatoren (z.B. Interleukin 8) in die subendotheliale Matrix abwandern. Unter Einfluss von Macrophage Colony Stimulating Factor (M-CSF) wandeln sich die Monozyten in Makrophagen um und beginnen die Lipoproteine (vor allem das oxidierte LDL) zu phagozytieren. Dadurch entstehen die sog. Schaumzellen, deren Aktivierung durch die Makrophagen eigenen Zytokine nochmals befördert werden. Das Resultat ist als sogenannte „fatty streak“ im Präparat sichtbar. Zudem produzieren die Makrophagen noch weitere Botenstoffe wie z.B. den Platelet Derived Growth Factor (PDGF), welche die Migration der glatten Muskelzelle aus der Media in die Intima bewirkt oder aber auch Enzyme vor allem im späteren Krankheitsverlauf, welche die extrazelluläre Matrix schädigen können. Die Schaumzelle ist somit der entscheidende pathogenetische Schritt der frühen arteriosklerotischen Veränderung.

Die so eingewanderten glatten Muskelzellen verändern ihren Phänotyp, stimuliert durch die für eine arteriosklerotische Läsion typischen Faktoren (Endothelläsion, Toxine, ect.) und

sind in der Lage Bindegewebssubstanzen aber auch andere Entzündungsstimulierende Stoffe zu produzieren. Die klinische Bedeutung der verstärkten Bindegewebsproduktion liegt in einer höheren Stenosegrad, führt aber auch zu Plaque – Stabilisierung.

Zudem fördern sie durch Expression sog. Scavenger-Rezeptoren die weitere Aufnahme von Lipoproteinen. Durch die vermehrte Aufnahme aber auch durch vermehrte Zellapoptose von z.B. Schaumzellen kommt es zu einer Aufweichung des Plaquekerns. Umso größer dieser flüssige Kern ist, desto größer ist die Gefahr der Ruptur. Es besteht also ein direkter Zusammenhang zwischen Plaque-Morphologie und Rupturgefahr.

Durch die Produktion der glatten Muskelzellen von extrazellulärer Matrix und durch ihre eigene Anlagerung entsteht eine fibröse Kappe, welche den thrombogenen Kern vom zirkulierenden Blut schützt. Am Rande dieser Kappe (auch Schulter genannt) sammeln sich T-Lymphozyten und Makrophagen an, welche durch ihre entzündungsstimulierenden Botenstoffe die Randgebiete schwächen. Durch Schwächung von innen (Fortschreitende Entzündungsreaktionen) und durch hämodynamischen Stress von außen können diese Plaques vor allem an den schwachen Schulterregionen einreißen. Der so freigelegte Plaque-Inhalt erhält Kontakt zum Blut, was die Anlagerung von Thrombozyten ermöglicht. Das klinische Korrelat dieser Plaque-Ruptur kann je nach Ausmaß eine instabile Angina Pectoris oder ein Myokardinfarkt sein.

Entscheidend für den prädiktiven Wert der Koronarsklerose ist es, dass eine Sklerosierung bereits in den frühen Phasen der Atherogenese eintritt, welcher mit dem Gesamtausmaß der atherosklerotischen Prozesse der Koronaren korreliert [23]. Ein Rückschluss auf das Ausmaß der Lumen Einengung durch die Menge des gemessenen Hydroxylapatit ist jedoch unzureichend.

2.1.2 Die chronische Niereninsuffizienz

Die Definition und Klassifikation der chronischen Niereninsuffizienz von der KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, 2002) konnte sich weltweit durchsetzen und wird wie folgt definiert: Jeder Nierenschaden, belegt durch pathologische Veränderungen in der Bildgebung und/oder von speziellen Markern im Urin oder Blut, welcher länger als 3 Monate besteht oder aber eine reduzierte Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) von < 60 ml/min/1,73 m² für mindestens 3 Monaten gilt als chronische Niereninsuffizienz. Die Einteilung der Stadien erfolgt anhand der GFR (siehe Tabelle 2).

Stadieneinteilung chronischer Nierenerkrankung		
Stadium	Beschreibung	Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)
1	Nierenschaden mit normaler Nierenfunktion	> 90 ml/min.
2	Manifester Nierenschaden mit leichtgradiger Nierenfunktionseinschränkung	60-89 ml/min.
3	Manifester Nierenschaden mit moderater Nierenfunktionseinschränkung	30-59 ml/min.
4	Manifester Nierenschaden mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung	15-29 ml/min.
5	Dialysepflicht	< 15 ml/min.

Tab. 2: Stadieneinteilung der chronischen Nierenerkrankung nach der NKF

Die Prävalenz von nichtdialysepflichtigen Nierenfunktionsstörungen in Deutschland ist weitgehend unbekannt. Basierend auf einer Studie des Robert-Koch-Instituts (DEGS1 2008-2011) konnte aber eine Prävalenz für die Altersgruppe der 18-79-jährige von 2,3 % errechnet werden. Nach entsprechender Hochrechnung unter Einbeziehung der > 80-jährigen kann somit in der Bundesrepublik Deutschland von mindestens 2 Millionen Menschen ausgegangen werden, welche eine GFR von < 60 ml/min. und damit eine relevante Funktionseinschränkung der Niere besitzen [24]. Bezieht man eine erhöhte Albuminausscheidung im Urin (30-300 mg/g Kreatinin) als Frühzeichen einer renalen Schädigung mit ein, so würde man sogar auf 12,7 % (reduzierte GFR oder Albuminurie) kommen. Dabei scheint es eine Abhängigkeit vom Alter zu geben. Mit zunehmendem Alter treten die Nierenfunktionsstörungen gehäuft auf (siehe Grafik). Dabei hatten etwa $\frac{3}{4}$ aller Patienten keine Kenntnis über ihre Nierenfunktionseinschränkung, was die Notwendigkeit einer geeigneten Screening- Methode - insbesondere in Anbetracht des erhöhten kardiovaskulären Risikos bei chronischer Niereneinschränkung – nochmals bestärkt.

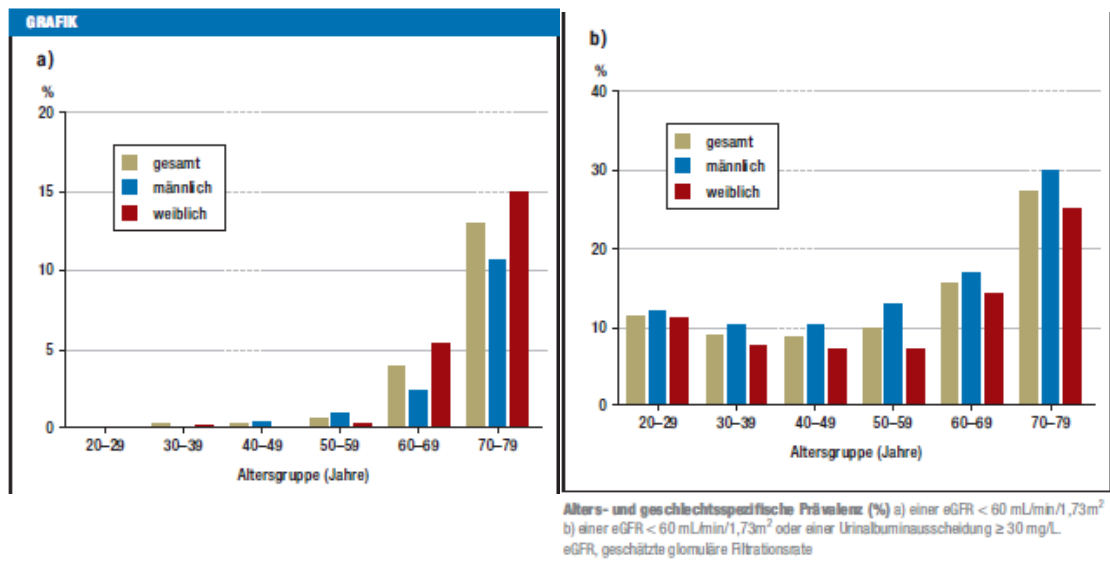


Abb. 2: Alters- und geschlechtsspezifische Prävalenz (%) [25]

Die Ursachen einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung sind indes mannigfaltig. Am häufigsten führen folgende Erkrankungen in absteigender Häufigkeit zur terminalen Niereninsuffizienz:

- Diabetische Nephropathie
- vaskuläre (hypertensive) Nephropathie
- Primäre oder sekundäre Glomerulonephritiden
- Polyzystische Nierenerkrankungen
- chronisch tubulo-interstitielle Erkrankungen

Folgen der chronischen Niereninsuffizienz sind:

- Verlust der exkretorischen Nierenfunktion
- Störungen im Wasser-, Elektrolyt- und Säuren-Basen-Haushalt
- Verlust der inkretorischen Nierenfunktion: (Renin, Epo, 1,25(OH)₂Vitamin D₃)
- Toxische Schädigungen der Organe durch harnpflichtige Substanzen.

2.1.3 Chronische Niereninsuffizienz als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen

Die chronische Niereninsuffizienz ist mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert [26], zeigt aber auch ein deutlich erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse [27]. Go et al. konnte in einer groß angelegten Studie zeigen, dass die Sterblichkeit mit fallender GFR stetig anstieg. So lag die Sterblichkeit bei einer GFR von > 60 ml/min./1,73m² noch bei 0,76 Sterbefälle/100 Personenjahre, während sie bei einer GFR von 30-44 ml/min./1,73m² bereits bei 4,76 Sterbefälle/100 Personenjahre lag. Bei einer GFR von < 15 ml/min./1,73m² konnten sogar 14,14 Sterbefälle/100 Personenjahre registriert werden [28].

Gleichzeitig konnte er einen Zusammenhang zwischen einer reduzierten GFR und dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse nachweisen. Dabei wurde das kardiovaskuläre Ereignis mit einem Krankenhausaufenthalt aufgrund einer koronaren Herzerkrankung, einer Herzinsuffizienz, einem ischämischen Schlaganfall oder einer peripheren Verschlusskrankheit definiert [28] (siehe Abb. 3).

Es besteht zudem ein Zusammenhang zwischen der Ausscheidung von Albumin im Urin und einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität unabhängig von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes Mellitus oder arterielle Hypertonie [26], [29], [30]. Dabei scheint auch eine quantitative Abhängigkeit zu bestehen [30]. Bereits die Ausscheidung von sehr geringe Mengen an Albumin, wie sie z.B. als Frühsymptom einer Nierenschädigung auftreten, können bereits das kardiovaskuläre Risiko und die Sterblichkeit erhöhen [31]. Die Albuminurie kann aber wiederum selber zu einer Progression der Nierenschädigung führen [32].

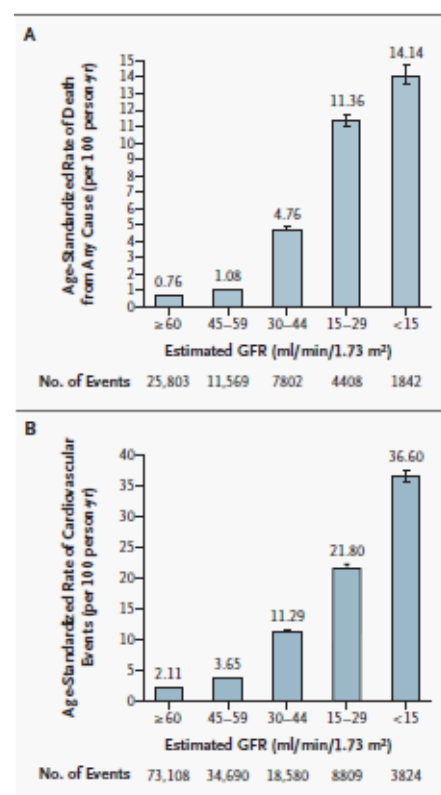


Abb. 3: Risiko für Mortalität und für kardiovaskuläre Ereignisse in Abh. der GFR (ml/min./1,73m²)

Die genauen Mechanismen, die zu vermehrten kardiovaskulären Ereignissen und einer erhöhten Mortalität unter einer chronischen Nierenschädigung führen, sind bis heute noch nicht vollständig geklärt. Man geht aber davon aus, dass alle Mechanismen in einen letzten gemeinsamen Weg münden, der endothelialen Dysfunktion. Hierzu konnten neben den

klassischen Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, und positive Familienanamnese auch nichtklassische Risikofaktoren oder „CKD-assoziierten“ Risikofaktoren detektiert werden. Dazu zählen Oxidativer Stress [33], Mikro-Inflammation [34], abnorme Konzentration von Adipokin, Dyslipidämie, unangemessene Aktivierung der Renin-Angiotensin-System, sympathische Überaktivität [35] und Hyperhomozysteinämie [36]. Diese „CKD-assoziierten“ Risikofaktoren treten quantitativ gehäuft bei einer chronischen Nierenschädigung auf und scheinen eine endotheliale Dysfunktion auslösen zu können.

2.1.4 Die kardiovaskulären Veränderungen bei chronischer Niereninsuffizienz

Eine chronische Nierenschädigung kann eine Vielzahl an kardiovaskulären Veränderungen verursachen. Diese führen zu einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität, welche bei chronischen Nierenerkrankungen wiederholt belegt werden konnten [26], [29], [35]. Hierin ist auch begründet, warum relativ wenige Patienten das Dialyse-Stadium erreichen. Das auch als „Paradoxon der fehlenden Dialysepatienten“ bezeichnete Phänomen wird durch das erhöhte Mortalitätsrisiko bei chronischer Niereninsuffizienz und dem Ableben der Mehrzahl der Patienten vor Eintritt in das Dialyse-Stadium bedingt [37].

Arterielle Hypertonie – Neben der chronischen Niereninsuffizienz zählt die arterielle Hypertonie zu den stärksten kardiovaskulären Risikofaktoren. Dabei kann die arterielle Hypertonie für die Entstehung einer chronische Niereninsuffizienz verantwortlich sein [38]. Die arterielle Hypertonie kann aber auch erst durch die chronische Niereninsuffizienz bedingt sein. Die Inzidenz der arteriellen Hypertonie nimmt dabei mit zunehmender Schwere der Niereninsuffizienz zu und beträgt bei Dialysepflichtiger Nierenschwäche 80-90% [39]. Zudem zählt die arterielle Hypertonie zu einem der entscheidenden Progressionsfaktoren für das Fortschreiten einer Niereninsuffizienz [38], [40].

Die Ursachen der arteriellen Hypertonie können indes vielfältig sein. So wird die vermehrte Natriumretention, welche mit zunehmender Nierenschwäche auftritt und zu einer Hypervolämie bedingten Hypertonus führt, eine entscheidende Rolle bei der Genese der Hypertonie zugesprochen. Vermutlich bedingt durch eine regionale Ischämie geschädigter Nephrone kommt es zu einer inadäquaten Aktivierung des Renin – Angiotensin-Aldosteron – System (RAAS). Angiotensin II bindet an Angiotensin II – Typ 1 – Rezeptoren und bewirkt eine Gefäßkontraktion und dadurch eine Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes. Des Weiteren führt Angiotensin II zu einer vermehrten Aldosteron-Ausschüttung aus der Nebennierenrinde und hierdurch zu einer vermehrten Natriumretention, was wiederum die Hypervolämie verstärkt. Sowohl Aldosteron als auch Angiotensin II können blutdruckunabhängig eine Linksventrikuläre Hypertrophie und einen endotheliale Dysfunktion bewirken [41]. Letzteres ist für die Genese der

Atherosklerose von entscheidender Bedeutung. Neben dem inadäquat aktivierten RAAS gibt es aber auch noch weitere Pathomechanismen, welche das Auftreten einer arteriellen Hypertonie begünstigen. So konnte gezeigt werden, dass Patienten mit terminaler Nierenschwäche eine erhöhte Aktivität des Sympathischen Nervensystem besitzen [42]. Dies scheint durch eine renale Ischämie aber auch durch Stickstoffmonoxide, Angiotensin II und Hyperoxide hervorgerufen zu werden. Ein Nicht-Absinken des nächtlichen Blutdruckes (Non Dipper) kann ein Hinweis auf das gestörte autonome Nervensystem sein und geht mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einher [43]. Auf Endothelzebene reguliert das Stickstoffmonoxid und das Endothelin-1 (ET-1) die Vaso-Dilatation und – Kontraktion. Eine Dysbalance zwischen diesen Mediatoren, wie sie bei einer endothelialen Dysfunktion auftreten, führt ebenfalls zu einer arteriellen Hypertonie. Zudem konnte bei Dialyse-Patienten ein erhöhter Spiegel von asymmetrischen Dimethylarginin (ADMA) gemessen werden. ADMA blockiert die NO-Synthase und hemmt somit die Vasodilatation [44]. Ein weiterer Grund für das Auftreten einer arteriellen Hypertonie wird in einer stärkeren Abnahme der Gefäßwandelastizität gesehen [45]. Diese tritt physiologischer Weise im Alterungsprozess auf, scheint aber bei chronischer Niereninsuffizienz akzeleriert zu sein. Durch Messung der aortalen Pulswellengeschwindigkeit kann die Steifigkeit der Aorta bestimmt werden und dient als unabhängiger Prädiktor für die kardiovaskuläre Mortalität [46]. Aber auch hormonelle Veränderungen bei chronischer Niereninsuffizienz scheinen die arterielle Hypertonie zu begünstigen. Rain et al. konnte zeigen, dass eine Erhöhung des Parathormons mit einer Erhöhung des Blutdruckes einhergeht [47]. Eine Erhöhung des Parathormon-Spiegels tritt häufig bei chronischer Niereninsuffizienz im Rahmen eines sekundären Hyperparathyreoidismus auf

Linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) – Die Linksventrikuläre Hypertrophie ist ein häufiger Befund bei der chronischen Niereninsuffizienz. Die Prävalenz der LVH liegt bei einer GFR < 30 ml/min. zwischen 16-31 %, steigt zum Zeitpunkt der Dialyseeinleitung auf 60-75% und liegt bei dialysepflichtigen Patienten bei 90% [48]. Sie beeinflusst zudem ganz wesentlich die Prognose der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz [49], [50]. Neben der Erhöhung der Vorlast zählt auch die Erhöhung der Nachlast eine entscheidende pathogenetische Rolle [51]. Die Vorlast wird durch die Hypervolämie, der sekundären Anämie [52] und durch das Vorhandensein eines Shunt-Volumens durch die AV-Fistel beeinflusst. Die Nachlast dagegen wird durch den peripheren Widerstand und durch die arterielle Hypertonie beeinflusst. Beides tritt gehäuft bei Niereninsuffizienz auf (siehe Abschnitt Arterielle Hypertonie). Ein weiteres häufiges Phänomen bei chronischer Niereninsuffizienz ist eine Verringerung der Compliance der großen arteriellen Gefäße durch vermehrte Kollagenproduktion und -ablagerung. Diese führt ebenfalls zu einer Verstärkung des peripheren Gefäßwiderstandes. Diese aortale Steifigkeit kann aber auch schon allein durch eine Erhöhung der Natriumkonzentration im Plasma (>135 mmol/l) ausgelöst [53] und durch eine Hämodialyse positiv beeinflusst werden. Die Faktoren der Vorlast und der Nachlast haben einen additiven Charakter und führen zu einer

myokardialen Wandverdickung, die entweder konzentrisch (durch Druckbelastung) und/oder exzentrisch (durch Volumenbelastung) sein kann [48]. Neben diesen hämodynamischen Faktoren spielen auch endokrinologische Faktoren eine wichtige Rolle bei der Entstehung der LVH. So konnte in der inadäquaten Aktivierung des RAAS ein wesentlicher pathogenetischer Baustein gefunden werden. Dabei führt die Hyperaldosteronämie zu einer vermehrten Stimulation von profibrotischen Wachstumsfaktoren [54]. Aber es scheint auch ein Zusammenhang mit einem sekundären Hyperparathyreoidismus [55] als auch mit der Endothelin 1- Serumkonzentration [56] zu geben. Neueste Forschungen rücken den Biomarker Fibroblast growth factor (FGF)23 in den Vordergrund des Interesses. Dieser hat direkten Einfluss auf die kardialen Myozyten und bewirkt deren hypertrophisches Wachstum. (FGF)23 korreliert unabhängig mit der linksventrikulären Masse und ist bei chronischer Niereninsuffizienz deutlich erhöht [57]. Die Folgen der LVH sind eine reduzierte Koronarreserve, eine gestörte linksventrikuläre Compliance und eine erhöhte Arrhythmie-Neigung mit deutlich erhöhten Risiko für einen plötzlichen Herztod.

Interstitielle Myokardfibrose – Es besteht eine enge Verbindung zwischen der LVH und der Interstitiellen Myokardfibrose. Die LVH induziert die Aktivierung von zellulären apoptotischen Signalen und kann Stoffwechselwege aktivieren, welche die extrazelluläre Matrixproduktion steigern [58]. Mall et al. konnte anhand klinisch-autoptischen Untersuchungen zeigen, dass die interstitielle Fibrose bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz stärker ausgeprägt ist als bei Patienten mit primärem Hypertonus und Diabetes mellitus [59]. Dabei konnten sie nachweisen, dass eine primäre Aktivierung der kardialen interstitiellen Fibrozyten stattfindet. Hierbei scheint das Parathormon eine wichtige Rolle zu spielen. Aber auch der oxidative Stress, das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System sowie das Endothelinsystem scheinen an der Pathogenese beteiligt zu sein. Folge der Myokardfibrose ist eine vermehrte Steifigkeit des Myokards, welche ungünstigen Einfluss auf die diastolische und systolische Funktion des Herzes besitzt. Durch Zwischenschaltung von Kollagenfasern mit hohem Widerstand wird aber auch die Erregungsausbreitung gestört und begünstigt die Entstehung von Arrhythmien vom Reentry-Typ.

Intramyokardiale Gefäße – Aufgrund von Beobachtungen, dass trotz unauffälliger Koronararterien kardiale Ischämien auftreten können [60], geht man davon aus, dass auch strukturelle Veränderungen der intramyokardialen Gefäße im Rahmen einer chronischen Niereninsuffizienz auftreten. Amann et al. konnte 1992 bei niereninsuffizienten Ratten belegen, dass es zu einer Reduktion der intramyokardialen Kapillarisation im Vergleich zur Kontrollgruppe kam. Gleiches konnte auch in einer autoptischen Studie in Herzen niereninsuffizienter Patienten gesehen werden. Hieraus kann abgeleitet werden, dass die chronische Niereninsuffizienz die Angiogenese hemmt, welche während der Massenzunahme des linken Ventrikels nötig wäre. Die Mechanismen, die zu einer solchen Hemmung führen, sind zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht geklärt. Da tierexperimentell

durch den Einsatz von ACE-Hemmern, Endothelinrezeptorblockern und sympatholytischen Substanzen eine Reduktion der intramyokardialen Kapillaren verhindert werden konnte, lässt eine Beteiligung dieser Systeme an der Pathogenese vermuten [61]. Aber auch der oxidative Stress, welcher vermehrt bei chronischer Niereninsuffizienz auftritt scheint beteiligt zu sein [62]. Neben der Reduktion der intramyokardialen Kapillaren kommt es zusätzlich aber auch zu einer Wandverdickung [63], welche durch eine Hypertrophie der glatten Gefäßwandzellen bedingt zu scheinen ist [64]. Hierbei wird dem Parathormon eine entscheidende Rolle zugewiesen [65].

2.1.5 Arteriosklerose und Atherosklerose bei chronische Niereninsuffizienz

Der Begriff Arteriosklerose ist strenggenommen ein Sammelbegriff für eine Gruppe von Erkrankungen der arteriellen Blutgefäße. Hierzu zählt die Atherosklerose, welche eine Erkrankung der Intima beschreibt als auch die Arteriosklerose Typ Mönckeberg (Mönckeberg-Sklerose), welche vor allem die Media betrifft. Im deutschen Sprachgebrauch werden häufig Arteriosklerose und Atherosklerose gleichbedeutend verwendet. Beide Verkalkungsarten treten gehäuft bei einer chronischen Niereninsuffizienz auf. Inwieweit sich die Mechanismen der Verkalkung gleichen oder untereinander begünstigen, ist bis heute noch nicht endgültig geklärt.

Die Atherosklerose ist eine Erkrankung der Intima, bei der es durch lipidinduzierte entzündliche Prozesse zur Bildung von Plaque's kommt und sich klinisch durch Stenosen oder arteriellen Verschlüssen bemerkbar macht (siehe Kap. 2.1.1.).

Die Mediasklerose hingegen betrifft die Media, bei der es durch vaskuläre Umbauprozesse zu einer Verkalkung der Media kommt und klinisch oft asymptomatisch verläuft. Jedoch ist sie wesentlich am Auftreten einer arteriellen Hypertonie und der linksventrikulären Hypertrophie bei chronischer Niereninsuffizienz beteiligt und bedingt die hohe Morbidität und Mortalität dieser Patientenpopulation [66]. Lange Zeit ging man bei dieser Gefäßverkalkungsart von einem passiven Prozess aus und vermutete in der Präzipitation von Kalziumphosphat den Schlüssel der Pathogenese. Heute weiß man, dass die Verkalkung auf biologisch kontrollierten Prozessen beruhen, welche sich auf zellulärer Ebene abspielen. Zum einen kommt es zu einer Transdifferenzierung von glatten Gefäßmuskelzellen mit Sekretion von hydroxyapatithaltigen Matrixvesikeln, zum anderen zu einer vermehrten Apoptose dieser Zellen. Die Transdifferenzierung der glatten Gefäßmuskelzelle (smooth muscle cells – VSMC) zu osteoblastären Vorläuferzelle wird durch einen erhöhten Phosphat-Spiegel stimuliert und führt zu einer vermehrten

Expression von Genen wie Osteokalsin, Osteopontin und alkalische Knochenphosphatase. Aber auch die Apoptose von VSMC scheint in betroffenen Gefäßen deutlich vermehrt zu sein und zu einer vermehrten Kalziumakkumulation zu führen [67]. Mit der Erkenntnis, dass das Protein Fetuin – A, ein potenter Verkalkungshemmer bei terminaler Niereninsuffizienz erniedrigt ist [68], vermutet man einen weiteren pathogenetischen Mechanismus gefunden zu haben. So konnten in Fetuin-A-Knock-out-Mäusen massive spontane Gewebekalkifikationen nachgewiesen werden [69]. Daneben konnte aber ein weiterer Verkalkungsinhibitor, das Matrix-Gla-Protein (MGP) in der Wand großer Arterien gefunden werden. Dieses Protein wird durch die VSMC produziert und durch Carboxylierung aktiviert. In aktivierten Zustand ist es in der Lage direkt Kalzium zu binden. Die Aktivierung des MGP ist Vitamin K abhängig. Häufig besteht bei chronischer Niereninsuffizienz eine funktionelle Vitamin K Unterversorgung [70], welche zu einer reduzierten Aktivierung des MGP führt. In diesem Zusammenhang muss der Einsatz von Vitamin – K – Antagonisten bei Dialysepatienten kritisch beurteilt werden, da es zu einer vermehrten Gefäßverkalkung führen kann [71].

Beide Formen der Arteriosklerose kommen bei der chronischen Niereninsuffizienz parallel vor, zeigen sich in ihrer Entwicklung akzeleriert [72] und beeinflussen die Mortalität dieser Patientenpopulation nachhaltig [66]. Auch wenn sich die Pathomechanismen der Gefäßkalkentwicklung im Detail unterscheiden, so beeinflussen sie sich durch ihre klinischen Folgen in ihrer Entstehung durchaus und sollten in Hinblick auf die Prognose des Patienten nicht getrennt betrachtet werden.

2.2 Technische Grundlagen

2.2.1 Die Computertomographie

Die Computertomographie (CT) ist ein bildgebendes Verfahren in der Radiologie, welches im Gegensatz zur konventionellen Röntgenuntersuchung ein zweidimensionales, projektionsfreies Querschnittsbild mit Hilfe eines Computers errechnet. Der wichtigste Teil des Computertomographen ist die so genannte Gantry – ein rotierender ringförmiger Rahmen, indem auf einer Seite eine Röntgenröhre und gegenüberliegend ein Detektor montiert ist. Während der ringförmige Rahmen die Röntgenröhre und den Detektor um den Patienten rotieren lässt, wird ein fächerförmiger Röntgenstrahl erzeugt. Erst durch die computergestützte Bildrekonstruktion, welche heute häufig mit dem Algorithmus der

gefilterten Rückprojektion erfolgt, kann für jeden Punkt im Körper der Absorptionsgrad ermittelt und das Bild errechnet werden. Die Schwächungswerte werden auf der Hounsfield-Skala ausgegeben, dabei hat Luft definitionsgemäß die CT-Zahl -1000 und Wasser den Wert 0 . Ziel der technischen Weiterentwicklung war neben der Bildverbesserung die Aufnahmezeit zu verkürzen.

Spiral-CT – Bei der Spiral-Computertomographie rotiert die Gantry mit der Röntgenröhre und den Detektoren kontinuierlich um den Patienten, während sich dieser selbst durch kontinuierlichen Tischvorschub in der Körperlängsachse (z- Achse) durch die Gantry hindurchbewegt. Der Fokus der Röntgenröhre beschreibt relativ zum untersuchten Objekt einen spiral- bzw. helixförmigen Pfad, was ihr den Namen Spiral- oder Helical-CT einbrachte. Hauptvorteile des neuen Verfahrens liegen in einer um 50% kürzeren Meßzeit und in der vollständigen Aufnahme des entsprechenden Körperbereichs. Da inkorporiertes Kontrastmittel nur für einen begrenzten Zeitraum in der optimalen Konzentration vorliegt, bedeutet eine kürzere Aufnahmezeit auch eine verbesserte Kontrastdarstellung.

Die Mehrzeilen-CT (MSCT, MDCT) – Die Mehrzeilen – Computertomographie besitzt statt einer, mehrere Detektorzeilen. Dies ermöglicht die gleichzeitige Aufzeichnung von mehreren Schichten während einer CT-Untersuchung. Dadurch ist man in der Lage, hohe Aufnahmegeschwindigkeiten auch mit dünnen Schichten (<5 mm) zu erstellen. Aktuell verfügen Krankenhäuser in der Regel Modelle mit 64 Zeilen. Die Entwicklung in diesem Bereich ist aber noch lange nicht abgeschlossen, so sind heute bereits 320 Zeilen möglich. Der Vorteil, der schnellen Aufnahmegeschwindigkeit trotz dünner Schichten ermöglichte erst eine artefaktfreie Bildgebung des Herzens und der Koronarien.

2.2.2 Die Elektronenstrahl-Computertomographie (EBCT)

Die konventionelle Computertomographie, welche 1972 entwickelt und in den klinischen Alltag eingebracht wurde [73] war aufgrund der langen Akquisitionszeit kaum in der Lage, bewegte Organe ausreichend scharf abzulichten. Hierbei limitierte die mechanisch rotierende Röntgenröhre eine Verkürzung der Akquisitionszeit. Deshalb suchte man nach alternativen Verfahren und fand diese in der Entwicklung der sog. ultraschnellen Computertomographie (Ultrafast Computer Tomography) oder Electron Beam Computed Tomography (EBCT). Hierbei kommt statt einer rotierenden Röntgenröhre ein Elektronenstrahl, erzeugt durch eine Elektronenkanone am Kopf des Patienten zum Einsatz. Dieser Elektronenstrahl wird zunächst in einem Vakuumfeld beschleunigt und

dann fokussiert und gezielt auf 210 Grad halbkreisförmig angeordnete Wolfram Targetringe unterhalb des Patiententisches gelenkt. Die auf die Targetringe eintreffenden Elektronen setzen eine Röntgenbremsstrahlung frei, welche durch den Patienten hindurch auf zwei parallel angeordneten Detektorenringen geleitet werden. Aufgrund dieser Technik konnte eine Bildakquisitionszeit von 50 ms bis 100 ms erzielt und dadurch eine artefaktarme Aufnahme des menschlichen Herzens ermöglicht werden [74]. Durch EKG-getriggerte Aufnahmen während der Diastole können die Bewegungsartefakte nochmals reduziert werden. Somit galt die EBCT lange Zeit als Goldstandard der koronaren Bildgebung. Erst durch die Weiterentwicklung des CT als Multislice-CT konnte eine praktikable Alternative gefunden und etabliert werden.

2.2.3 Vergleich zwischen MSCT und EBCT

Lange Zeit war die EBCT das einzige nichtinvasive Verfahren, um Koronarkalk zu diagnostizieren, da es aufgrund fehlender mechanischer Limitationen eine ausreichend schnelle Akquisitionszeit erlaubte. Mit der Weiterentwicklung der konventionellen CT hin zu der MSCT konnten aber neuerdings auch mit diesem Verfahren die Akquisitionszeit verkürzt, das räumliche Auflösungsvermögen verbessert, eine geringere Signal-zu-Rausch-Ratio erreicht sowie das Bildrauschen verglichen zu dem EBCT minimiert werden. Durch den geringeren Anschaffungspreis und der größeren Verfügbarkeit konnte sich die MSCT etablieren. Dabei weisen beide Methoden eine gute Übereinstimmung bei der Bestimmung des Koronarkalks auf [75]. Der Nachweis von Koronarkalk ist dabei aber keinesfalls gleichbedeutend mit dem Vorliegen einer relevanten Koronarstenose, da seine Spezifität bezogen auf das Vorliegen $\geq 50\%$ -iger Stenosen nur ca. 50% beträgt. Im Gegensatz hierzu ist der negative prädiktive Wert des Koronarscannings, also des Ausschlusses einer relevanten Koronarstenose bei einem Agatston-Score von 0 mit nahezu 100% sehr hoch [76].

2.2.4 Der Calcium-Score (Agatston-Score)

Der Agatston-Score ist ein einheitsloses Maß zur Quantifizierung der Kalzifikation der Koronararterien mittels Elektronenstrahltomographie (EBT). Dabei ist ein Koronarkalk definiert als eine Dichteabhebung mit einer Ausdehnung von mindestens zwei bis vier benachbarten Pixel mit einer CT-Dichte von mindestens 130 HU. Nun folgt eine quantitative Auswertung aller Areale mit einer Dichte >130 HU. Die so markierten Bereiche, werden mit einer Zahl multipliziert, die einem Röntgendichtewert zugeordnet ist. Die Zahl 1 entspricht der Röntgendichte 130-199 HU; 2=200-299 HU; 3=300-399 HU;

4>400 HU. Der Gesamtscore errechnet sich aus der Summe der verkalkten Läsionen der Koronarien. Der Agatston Score berücksichtigt also die Ausdehnung der Kalzifikation (=Fläche) als auch das Maximum der CT-Dichte der Läsion.

3 Patienten, Material und Methoden

3.1 Studienprotokoll und Patientenkollektiv

1094 Patienten, welche zu einer Risikostratifizierung mittels Koronarkalkscreening in unsere Klinik überwiesen wurden, konnten in die Studie eingeschlossen werden. Diese wurden anhand der GFR in zwei Gruppen eingeteilt. Die eine Gruppe (Gruppe 1) wies eine eGFR $< 30 \text{ ml/min./1.73 cm}^2$, die andere Gruppe (Gruppe 2) eine eGFR von $> 30 \text{ ml/min./1.73 cm}^2$ auf. In der Gruppe 1 waren 393 Patienten, in Gruppe 2 befanden sich 701 Patienten.

Alle Studienteilnehmer wurden umfangreich über die Studie aufgeklärt und gaben ihr Einverständnis zur Studienteilnahme sowie für die follow-up Interviews und der Speicherung ihrer Daten. Bei der Selektion der Studienteilnehmer wurde darauf geachtet, dass sie alle asymptomatisch waren. Zum Studienbeginn erfolgte bei allen Studienteilnehmern mittels EKG, Ergometrie und Echokardiographie der Ausschluss einer kardiovaskulären Erkrankung. Es bestand folglich keine Indikation zur weiteren invasiven Diagnostik. Bei den weiblichen Studienteilnehmerinnen wurde zudem der Ausschluss einer Schwangerschaft durchgeführt. Das Durchschnittsalter betrug 62 Jahre. Im Rahmen der Anamnese und durch Durchsicht aller Patientendokumente wurden die kardiovaskulären Risikofaktoren (Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, familiäre Prädisposition, Alter und Geschlecht) erhoben und dokumentiert. Des Weiteren wurden bei allen Studienteilnehmern der Blutdruck gemessen und laborchemisch das LDL- und HDL-Cholesterin, die Triglyceride und der Nüchternblut-Glukosespiegel bestimmt.

Die Erfassung des 10 Jahres – Risikos für kardiale Ereignisse erfolgte mit Hilfe des PROCAM-Scores und des ATPIII-Scores. Entsprechend den Ergebnissen wurden die Patienten den jeweiligen Risikogruppen zugeordnet. Dabei wurde für ein geringes Risiko eine Ereignisrate $< 10 \%$, für ein mittleres Risiko eine Ereignisrate von $10 - 20 \%$ und für ein hohes Risiko eine Ereignisrate $> 20 \%$ gefordert. Alle Studienteilnehmer wurde entsprechend ihres Risikoprofils leitliniengerecht therapiert.

Nach einem Beobachtungszeitraum von 6,2 Jahren \pm 1,3 wurden die Studienteilnehmer mittels standardisierten Telefoninterview nach kardiovaskulären Ereignissen befragt. Im Falle einer positiven Angabe wurde die Patientenakten angefordert und gezielt hinsichtlich Angina Pectoris, Dyspnoe, Myokardinfarkt und koronarer Revaskularisierung (PTCA Stentimplantation oder aortokoronarer Bypassanlage) ausgewertet.

Als primärer Endpunkt wurden für diese Studie der plötzliche Herztod und der Myokardinfarkt festgesetzt. Der Tod wurde dann in Zusammenhang mit einer KHK angenommen, wenn der Tod innerhalb einer Stunde nach Einsetzen von Starke Brustschmerzen eintrat, der Tod nach Krankenhausaufnahme wegen eines Myokardinfarktes eintrat oder eine Autopsie den Myokardinfarkt sichern konnte. Die Diagnose des Myokardinfarktes wurde nach der Definition der World Health Organisation MONICA gestellt, wenn mindestens 2 der folgenden Kriterien erfüllt wurden: prolongierte Brustschmerzen die zu einer Krankenseinweisung führten, myokardinfarktspezifische EKG-Veränderungen, eine mehr als zweifache Erhöhung des oberen Normwertes der Serum-Kreatinin-Kinase bei gleichzeitig erhöhtem CK-MB-Anteil, oder ein erhöhter Troponin Wert ohne vorangegangener koronarer Intervention.

Als Sekundäre Endpunkte wurden die Koronarrevaskularisierungsmaßnahmen (CR) mittels der Perkutanen Transluminalen Coronaren Angioplastie (PTCA) oder der Bypasschirurgie festgesetzt. Wurden von Studienteilnehmern mehrere Endpunkte erreicht, so wurde nur der erste Studienendpunkt gewertet.

3.2 Durchführung des MSCT

Für das Kalkscoring wurde die Bildakquisition mit einem Siemens MSCT Scanner (Somatom Sensation 64-slice, Siemens Medical Solutions, Forchheim, Deutschland) in dem „High Resolution Modus“ durchgeführt. Während der Untersuchung mussten die Patienten im CT flach auf dem Rücken liegen und für ca. 40 Sekunden den Atem in inspiratorischer Atemstellung anhalten. Die Scans erfolgten EKG getriggert auf 80% des RR-Intervalls bei einer Aufnahmezeit von 100ms. Dabei wurde das ganze Herz von der Trachealbifurkation beginnend bis zum Diaphragma aufgenommen und 40 Bilder pro Patienten mit einer Schichtdicke von 3 mm akquiriert. Ein verkalkter Plaque wurde als eine Läsion mit einer CT-Dichte von >130 Hounsfield Units (HU) von mindestens 2-4 benachbarten Pixeln definiert.

Agatston et al. standardisierte im Jahre 1990 die Quantifizierung der koronaren Verkalkung. Dieser sog. Agatston-Score gilt bis heute international als Standard zur klinischen Quantifizierung der koronaren Verkalkung. Strukturen, die die CT-Dichte von 130 HU überschreiten werden dabei als kalzifizierte Läsionen gewertet. Zudem bestimmt man die maximale CT-Dichte und die Fläche dieser Läsionen. Pixel mit Werten von >130 HU werden mit einem Wichtungsfaktor, abhängig von der jeweiligen CT-Dichte multipliziert. Der Wichtungsfaktor 1 wird bei einer CT-Dichte von 131-199 HU, Faktor 2 bei 200-299 HU, Faktor 3 bei 300-399 HU und Wichtungsfaktor 4 bei >400 HU eingesetzt. Anschließend werden die Scores der einzelnen Kalkläsionen addiert. Die Summe ergibt den Agatston-Score. Es muss jedoch einschränkend erwähnt werden, dass es auf Grund der Abhängigkeit des Wichtungsfaktors von der CT-Dichtemessung, bereits geringe Änderungen der Läsionsdichte an den Grenzen der Multiplikationsfaktoren zu einer erheblichen Abweichung des Scores kommen kann. Damit kann in solchen Grenzfällen die Reproduzierbarkeit eingeschränkt sein. Ein weiterer Nachteil des Agatston-Score stellt die Abhängigkeit von der Schichtdicke dar. Aus diesen Gründen werden zunehmend alternative Algorithmen zur Bestimmung von Koronarkalk eingesetzt. Eine dieser Möglichkeiten ist die Bestimmung des Volumetrischen Kalziumscores (VCS), bei der durch isotrope Interpolation das Volumen zwischen den Schichten rekonstruiert wird und dadurch eine Schichtdickenunabhängigkeit und somit gute Reproduzierbarkeit erreichen werden kann.

In unserer Studie wurde der besseren Vergleichbarkeit der Agatston-Score verwendet, so dass auf Grund der besseren Datenlage eine höhere Validität hinsichtlich der Risikostratifizierung angenommen werden kann. Die Patienten wurden zur Risikostratifizierung in Gruppen mit Scores von 1 bis 100, 101 bis 400, 401 bis 1000 und >1000 eingeteilt.

3.3 Statistische Verfahren

Die statistische Auswertung wurde mit der SPSS Software (Version 16, IBM SPSS, Armonk, USA) und Microsoft Excel (Version 14.0.0, Microsoft, Redmond, USA) durchgeführt. Der Agatston-Score wurde als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Zur Berechnung der Signifikanz wurden der t-Test bei unverbundenen Stichproben und die Varianzanalyse verwendet. Ein p-Wert < 0,05 galt als signifikant. Aufgrund der breiten

Spanne der Ergebniswerte bei der Ermittlung des Agatston-Scores erfolgte die Durchführung der statistischen Analysen mit logarithmisch umgewandelten Agatston-Score-Werten $\ln(1 + \text{score})$. Um Score-Werte innerhalb verschiedener Risikogruppen zu vergleichen wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Auch hier galt ein p-Wert von $< 0,05$ als signifikant. Die Cox-Regressions-Analyse wurde verwendet um die Hazard Rate und das 95-%-ige Konfidenzintervall des primären Endpunktes (plötzlicher Herztod und Myokardinfarkt) in Abhängigkeit von unterschiedlichen kardiovaskulären Risikofaktoren, Alter, Geschlecht und Agatston-Score zu untersuchen. Als Referenzgruppe dienten Studienteilnehmer ohne weitere Risikofaktoren und die Studienteilnehmer, bei denen kein Koronarkalk nachgewiesen worden ist. Zur Korrektur der durch Anwendung unterschiedlicher Testverfahren entstandenen Alphafehler-Kumulation erfolgte die Bonferroni-Korrektur. Das Signifikanzniveau wurde auf $0,05 / 4 = 0,0125$ berichtigt.

Zudem wurden Cox proportional Hazard Überlebenskurven erstellt, welche das geschätzte, ereignisfreie Überleben für Patienten mit und ohne fortgeschrittener Niereninsuffizienz nach dem Cox Regressions Modell veranschaulichen und gegenüberstellen. Die Modellgüte wurde mit dem Hosmer-Lemeshow-Anpassungstest überprüft. Überlebenskurven wurden für beide Gruppen ohne Koronarkalk (Agatston-Score von 0), mit einem Agatston-Score von 1 bis 100, von 101 bis 400, von 401 bis 1000 und > 1000 erstellt.

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung des Studienkollektivs

Es wurden insgesamt 1094 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von $62 \pm 17,2$ in unsere Studie eingeschlossen. Die Studienteilnehmer wurden in Abhängigkeit von ihrer Nierenfunktion in zwei Gruppen eingeteilt. In der ersten Gruppe befanden sich diejenigen Studienteilnehmer die eine eingeschränkte Nierenfunktion von $\text{eGFR} < 30\text{ml/min/}1.73\text{m}^2$ aufwiesen. Dies war bei 393 (36 %) Studienteilnehmern der Fall. Davon gehörten 271 (69%) dem männlichen Geschlecht an. 218 (55,5 %) Studienteilnehmer in dieser Gruppe benötigten eine Hämodialyse. In der zweiten Gruppe befanden sich diejenigen Studienteilnehmer die eine eGFR von $> 30\text{ml/min/}1.73\text{m}^2$ aufwiesen. Das war bei insgesamt 701 (64%) Studienteilnehmern der Fall. In dieser zweiten Gruppe lag der männliche Anteil bei 64,6 % (N=453) männlichen. Gruppe 1 wies einen durchschnittlichen Agatston-Score von 207 ± 190 und Gruppe 2 einen durchschnittlichen Agatston-Score von 121 ± 169 auf.

Bezüglich der kardiovaskulären Risikofaktoren zeigten beide Gruppen ein fast identisches Verteilungsmuster. 81 Studienteilnehmer der Gruppe 1 wiesen keine Risikofaktoren auf, was ein Anteil von 20,6 % ausmachte. In Gruppe 2 lag der Anteil der Studienteilnehmer ohne Risikofaktoren bei 19,7 % (N= 138). An einer arteriellen Hypertonie litten von 1094 Studienteilnehmer 53,7 % (N=587) und an einer Hyperlipoproteinämie 57,5% (N=629). An einem Diabetes Mellitus waren 16,8 % (N=184) erkrankt und 61,6 % (N=674) von 1094 Studienteilnehmern wiesen eine positive Familienanamnese auf. 28,6 % (N=313) des Gesamtkollektivs betrieben einen Nikotin-Abusus. Die durchschnittliche Anzahl an Risikofaktoren lag in beiden Gruppen identisch bei 2,6.

Hervorzuheben ist, dass sich beide Gruppen weder im Alter noch in der prozentualen Verteilung der Risikofaktoren unterschieden und ein gleichgroßes Risikoprofil in den einzelnen Risikofaktoren boten.

Die untenstehende Abbildung stellt die prozentuale Häufigkeit der kardiovaskulären Risikofaktoren beider Gruppen unseres Studienkollektiv bildlich dar:

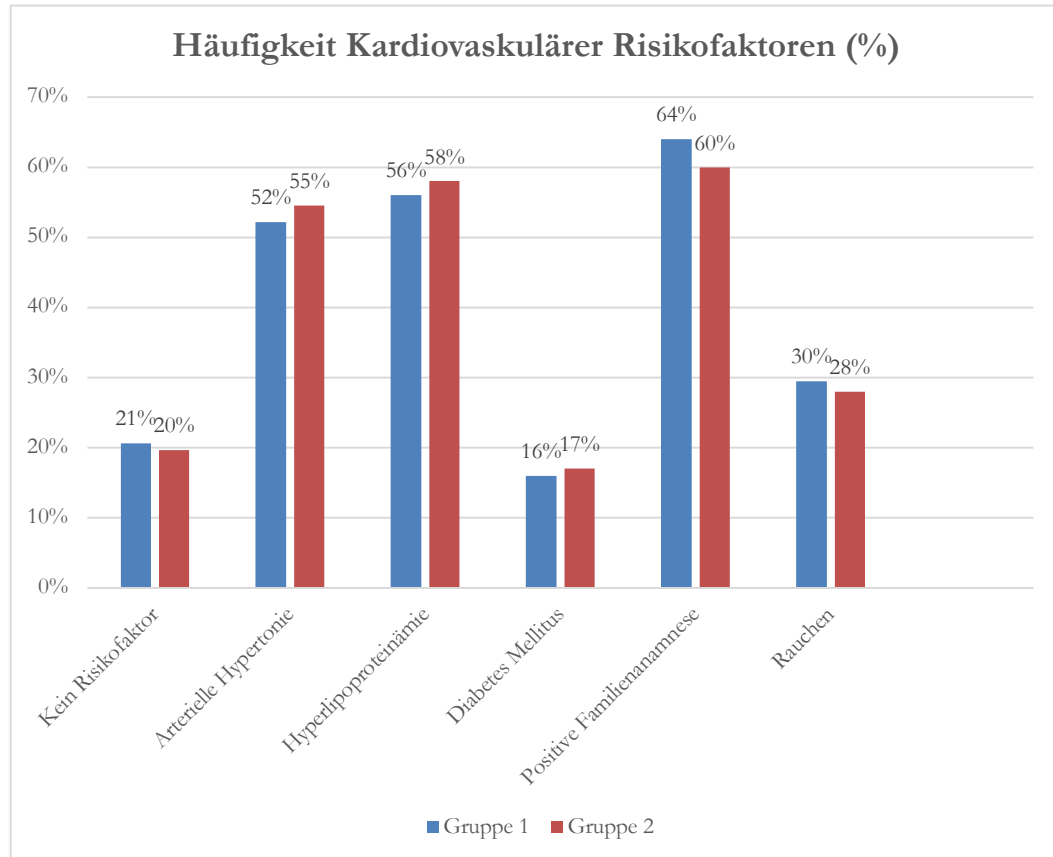


Abb. 4: Prozentuale Häufigkeit der kardiovaskulären Risikofaktoren des Gesamtkollektiv im Vergleich beider Gruppen. Gruppe 1 (eGFR < 30ml/min/ 1.73m²), Gruppe 2 (eGFR von > 30ml/min/ 1.73m²)

Eine Übersicht über das Gesamtpatientenkollektiv der Studie findet man untenstehend in Tabelle 3:

<u>Gesamtkollektiv:</u>	
Anzahl (n)	1094
Männer	724
Frauen	370
Agatston-Score	152 ± 180
Alter (Jahre)	62,0
keine Risikofaktoren, n (%)	219 (20)
arterielle Hypertonie, n (%)	587 (54)
Hyperlipidämie, n (%)	629 (58)
Diabetes mellitus, n (%)	184 (17)
fam. Belastung, n (%)	674 (62)
Durchschnittliche Anzahl an Risikofaktoren	2,6

<u>Chronische Niereninsuffizienz</u> eGFR < 30ml/min/ 1.73m ²	
	Gesamt
Anzahl n (%)	393 (36)
Agatston-Score	207 ± 190
Alter (Jahre)	63,0 ± 18,9
keine Risikofaktoren, n (%)	81 (20,6)
arterielle Hypertonie, n (%)	205 (52,2)
Hyperlipidämie, n (%)	221 (56,2)
Diabetes mellitus, n (%)	64 (16,3)
fam. Belastung, n (%)	253 (64,4)
Rauchen, n (%)	116 (29,5)
Durchschnittliche Anzahl an Risikofaktoren	2,6

<u>Keine fortgeschrittene Niereninsuffizienz</u> eGFR von > 30ml/min/ 1.73m ²	
	Gesamt
Anzahl n (%)	701 (64)
Agatston-Score	121 ± 169
Alter (Jahre)	61,4 ± 16,3
keine Risikofaktoren, n (%)	138 (19,7)
arterielle Hypertonie, n (%)	382 (54,5)
Hyperlipidämie, n (%)	408 (58,2)
Diabetes mellitus, n (%)	120 (17,1)
fam. Belastung, n (%)	421 (60,1)
Rauchen, n (%)	197 (28,1)
Durchschnittliche Anzahl an Risikofaktoren	2,6

Tab. 3: Charakterisierung des Studienkollektivs

4.2 Verteilung des Koronarkalks

Der Agatston – Score lag bei der Gruppe mit Niereninsuffizienz im Mittel bei 207 ± 190 und lag damit signifikant ($p = 0.007$) höher als in der Gruppe ohne schwerwiegender Niereninsuffizienz, bei der der mittlere Score bei 121 ± 169 lag. Zudem zeigte sich eine Altersabhängigkeit des Agatston – Scores sowohl bei Männern als auch bei Frauen. Lag der Score im Alter < 40 Jahren bei den Männern bei 48 ± 25 und bei den Frauen 33 ± 20 , so stieg er bereits in der 5 ten Lebensdekade bei den Männern auf 65 ± 33 und bei den Frauen auf 49 ± 22 . Im Alter zwischen 50 und 60 Jahren erreichte der Score bei den Männern 90 ± 51 und bei den Frauen 71 ± 45 . Zwischen 60 und 70 Jahren lag er bei den

Männern bei 144 ± 110 und bei den Frauen 99 ± 63 . Bei den über 70-Jährigen erzielte der Agatston-Score bei den Männern Werte von 194 ± 144 und bei den Frauen 118 ± 88 .

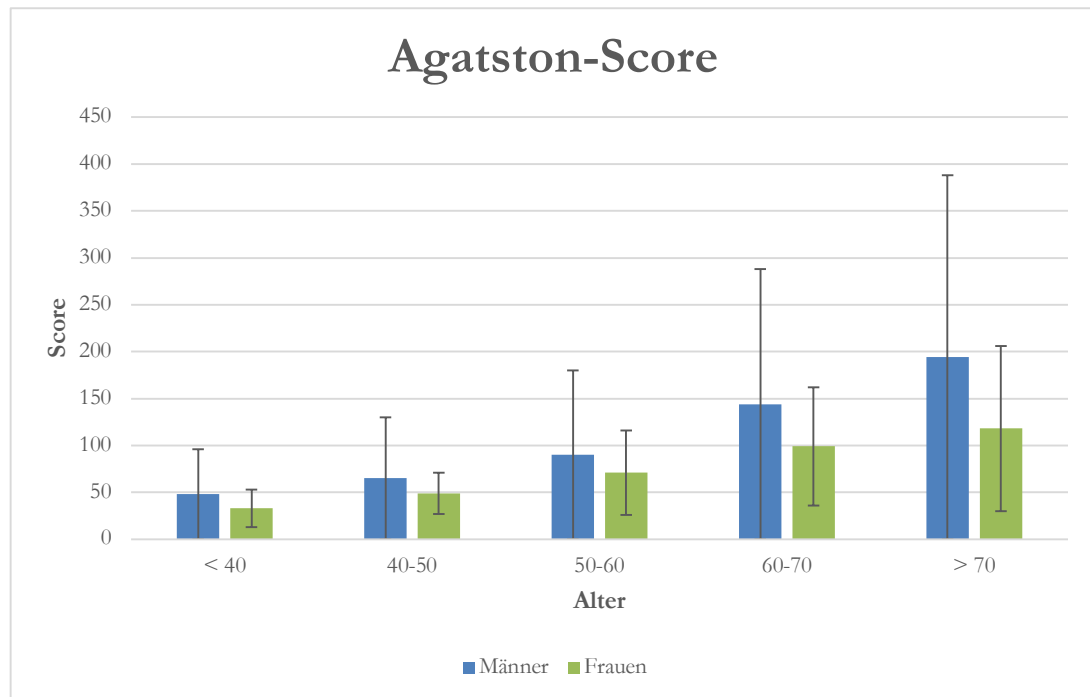


Abb. 5: Der Agatston-Score mit Standardabweichung in Abhängigkeit vom Lebensalter, Männer und Frauen getrennt

Die Verkalkung der Koronaren, gemessen durch den Agatston-Score zeigte sich zudem deutlich abhängig von dem Vorhandensein und der Art Kardiovaskulärer Risikofaktoren. Am geringsten ausgeprägt war die koronare Kalzifizierung erwartungsgemäß bei der Gruppe ohne Risikofaktoren. Hier lag der Agatston-Score des Gesamtkollektivs im Durchschnitt bei 74 ± 41 . Bei Rauchern lag der Score durchschnittlich bei 125 ± 85 und bei den Hypertonikern bei 240 ± 141 . Studienteilnehmer, welche eine Hyperlipoproteinämie (440 ± 280) oder einen Diabetes Mellitus (481 ± 309) als Risikofaktoren besaßen, erzielten die höchsten Werte. Auffällig war zudem, dass alle Risikogruppen eine große Spannbreite ihrer Scores aufwiesen, so dass Studienteilnehmer mit Risikofaktoren auch sehr niedrige Scores erzielten. Im Gegensatz dazu gab es aber auch erhöhte Scores bei Teilnehmern ohne Risikofaktoren.

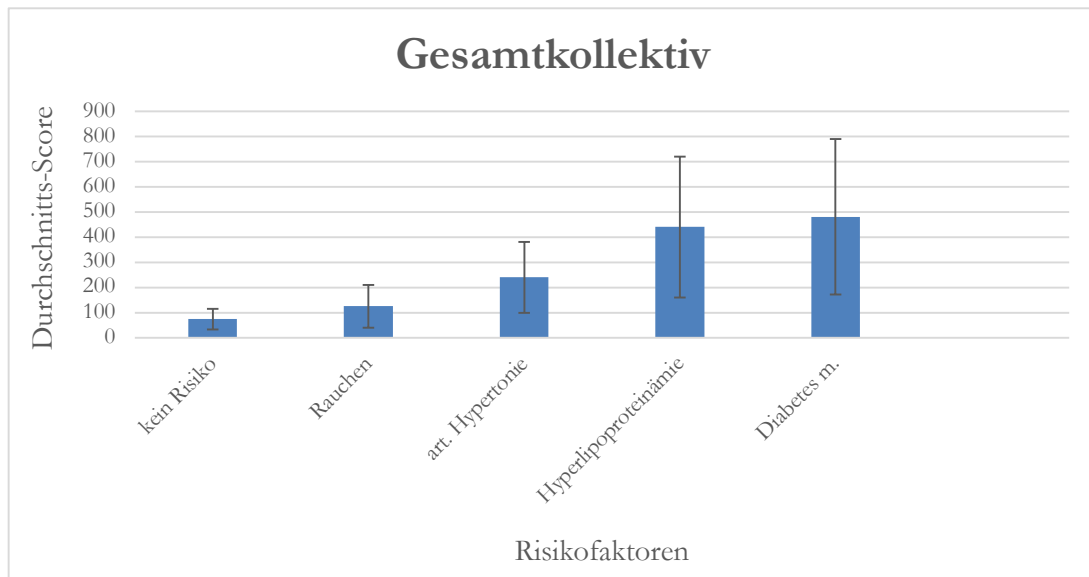


Abb. 6: Mittlerer Agatston-Score, Standardabweichung in Abhängigkeit von den kardiovaskulären Risikofaktoren

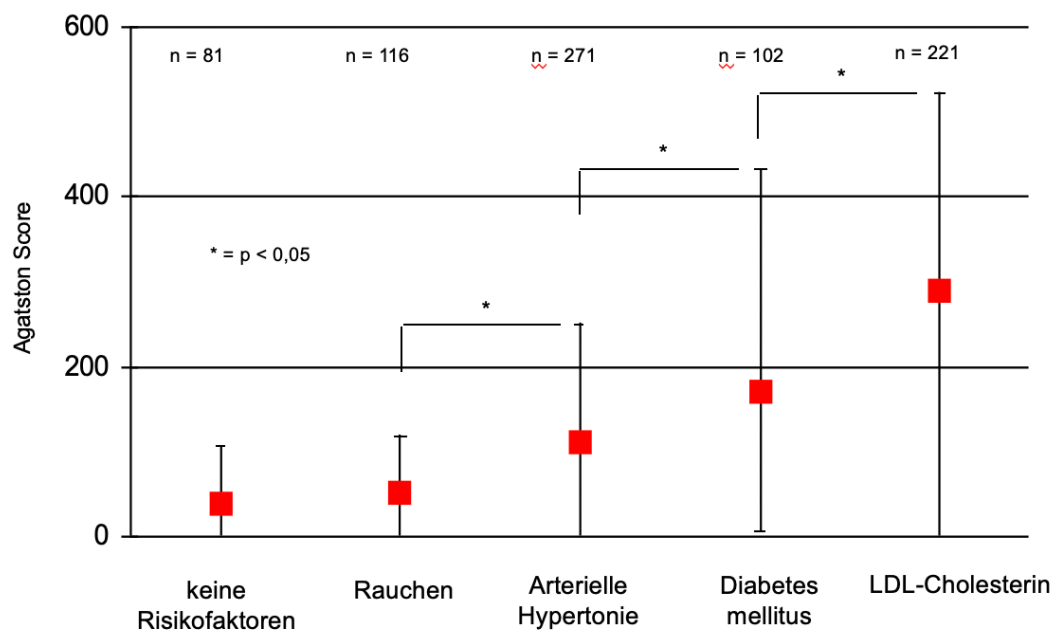


Abb. 7: Agatston Score Verteilung in der Gruppe 1 in Abhängigkeit der Risikofaktoren und Darstellung der Range (Spannweite) in den einzelnen Risikofaktoren

4.3 Kardiovaskuläre Ereignisse

In einem Zeitraum von $6,2 \pm 1,3$ Jahren wurden 1094 Studienteilnehmer, eingeteilt in zwei Gruppen (Gruppe 1: $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/} 1,73 \text{ m}^2$ und Gruppe 2 $\text{eGFR} > 30 \text{ ml/min/} 1,73 \text{ m}^2$) auf schwere kardiale Komplikationen (MACE: Herzinfarkt und plötzlicher Herztod) beobachtet. Dabei wurde das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse mit dem Koronarkalk (CAC) korreliert.

Im Gesamtkollektiv ereigneten sich insg. 154 schwere kardiale Ereignisse (14%). In der Gruppe 1 (Niereninsuffizienz) erreichten den primären Studienendpunkt 46 Patienten (11,7%) in Form eines Myokardinfarkts und 23 Patienten (5,8%) in Form eines plötzlichen Herztodes. In Gruppe 2 erlitten 61 Patienten (8,7%) einen Myokardinfarkt und 24 Patienten (3,4%) einen plötzlichen Herztod als Studienendpunkt.

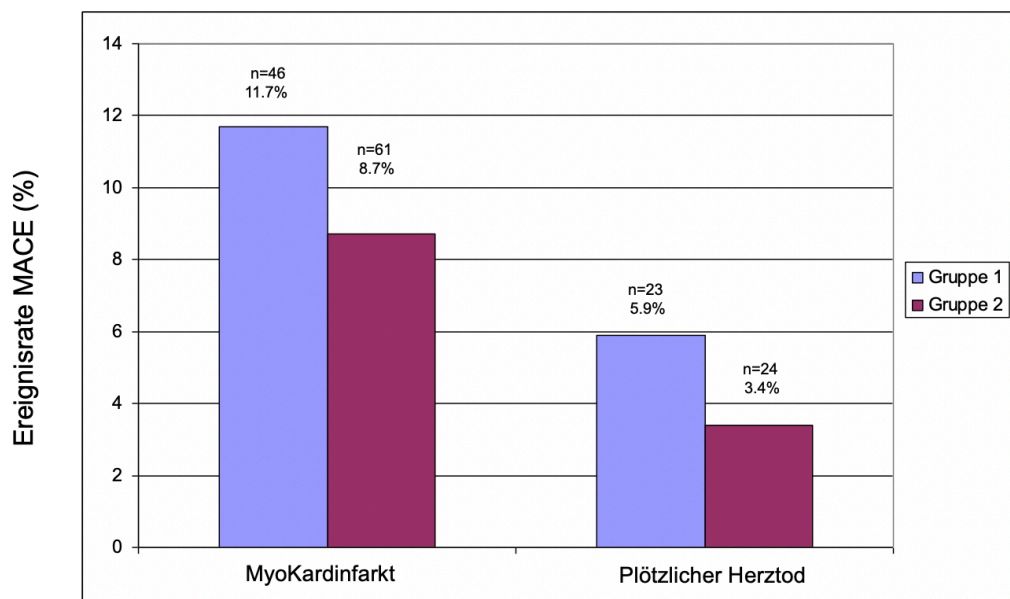


Abb. 8: Ereignisrate MACE im Vergleich beider Gruppen. Gruppe 1 ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/} 1,73 \text{ m}^2$), Gruppe 2 ($\text{eGFR} > 30 \text{ ml/min/} 1,73 \text{ m}^2$)

Der mittlere CAC Score von Patienten mit fortgeschrittener Nierenerkrankung war signifikant höher als der von nierengesunden Patienten (207 ± 190 vs. 121 ± 169 , $p = 0.007$).

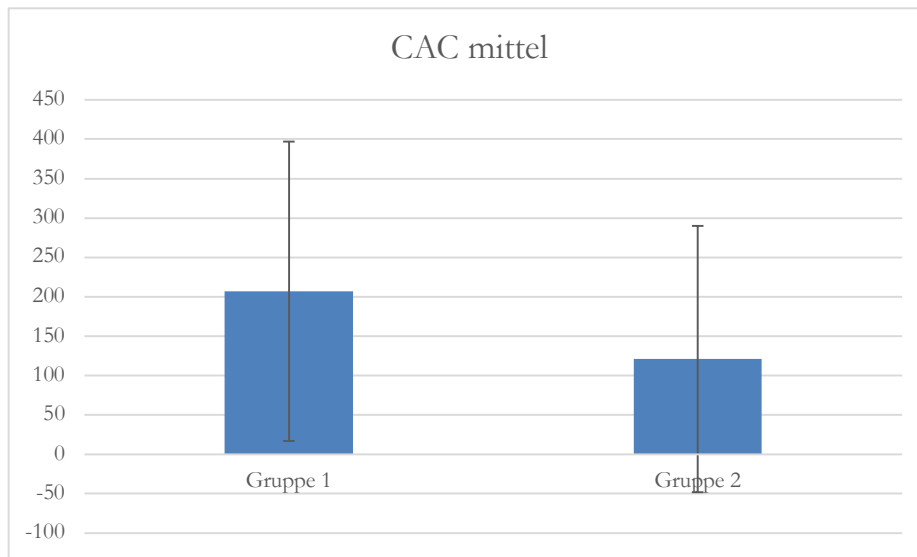


Abb. 9: Der mittlere CAC Score ist in der Gruppe 1 höher

Das relative Risiko eines Myokardinfarktes (MI) oder eines plötzlichen Herztodes (CD) zeigte sich bei den einzelnen Risikofaktoren unterschiedlich hoch. So lag es bei Patienten ohne Risikofaktoren in vernachlässigbarer Größe (MI 0,5 und CD 0,4). Bei Rauchern (MI 1,4 und CD 1,5) und bei den Hypertonikern (MI 2,2 und CD 1,1) stellten wir ein nur geringes relatives Risiko fest. Es stieg jedoch bei Patienten mit einer Hyperlipoproteinämie (MI 4,8 und CD 4,6) und bei Patienten mit einem Diabetes Mellitus (MI 5,6 und CD 4,8) deutlich an und war bei Patienten mit einem Agatston – Score von >400 für beide Ereignisse am höchsten (MI 6,9 und CD 6,4).

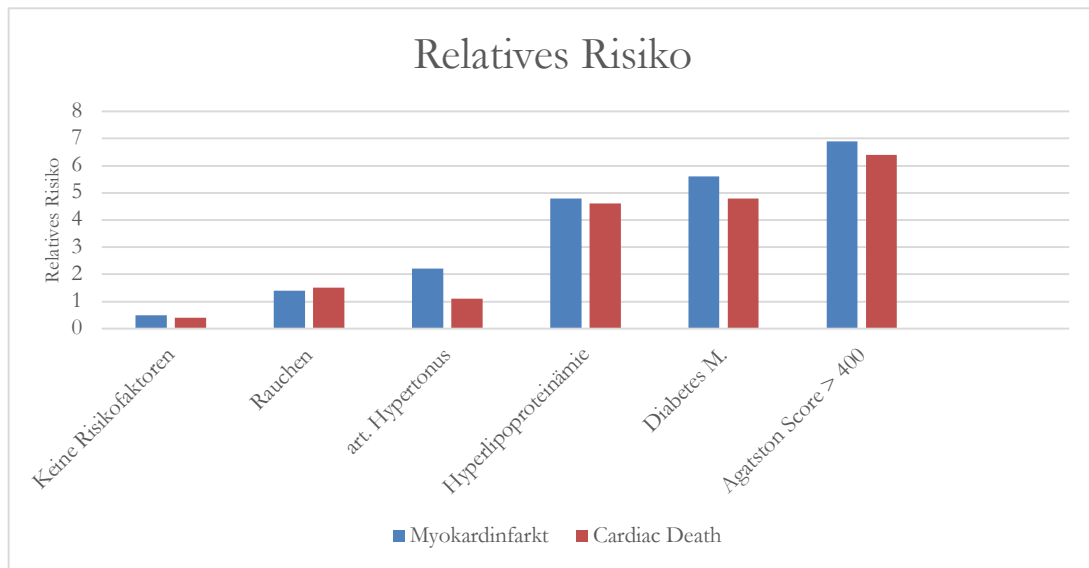


Abb. 10: Das Relative Risiko für MACE (MI und CD) in Abhängigkeit zu verschiedenen Risikofaktoren

Es zeigte sich zudem eine deutliche Zunahme der kardiovaskulären Ereignisse in Abhängigkeit des Calcium-Scores, wodurch sich der prozentual höhere Anteil bzgl. des Studienendpunktes der Gruppe 1 in Abb. 7 gut erklären lässt. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses in unserem festgesetzten Zeitraum lag in Gruppe 1 bei einem CAC Score von 400 bei 8,2 (95% CI 7,1-13,7) und stieg auf 15,5 (CI 95% 10,6-21,0) bei einem Score von 1000 an. In der Vergleichsgruppe 2 lag diese Wahrscheinlichkeit bei einem Score von 400 bei 8,6 (95% CI 7,1-14,3) und 14,9 (CI 95% 9,7 -19,1) für eine Score von 1000. Es bestand somit kein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen bezüglich der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses (Hazard Ratio ≈ 1). Bei der Bestimmung des Hazard Ratio erfolgte eine Adjustierung mit den kardiovaskulären Risikofaktoren art. Hypertonie, Rauchen, Diabetes Mellitus und Hyperlipoproteinämie. Unten sind die einzelnen Ergebniswerte tabellarisch aufgeführt und in einer Graphik veranschaulicht.

Gruppe 1 eGFR < 30ml/min/ 1.73m ²		Gruppe 2 eGFR von > 30ml/min/ 1.73m ²	
<u>Agatston-Score</u>	<u>Hazard Ratio (95% CI)</u>	<u>Agatston-Score</u>	<u>Hazard Ratio (95% CI)</u>
0	1	0	1
0 – 100	3,2 (1,9 – 3,8)	0 – 100	2,8 (2,3 – 3,8)
101 – 400	8,6 (7,1-13,7)	101 – 400	8,6 (7.1-14.3)
401 – 1000	11,3 (8,2 – 15,0)	401 – 1000	12,4 (9,1 – 16,1)
>1000	16,7 (10,6-21,0)	>1000	15,4 (9.7 -19.1)

Tab. 4: Die Hazard Ratio für den primären Studienendpunkt (MI, CD) in Abhängigkeit des Calcium Score für beide Gruppen.

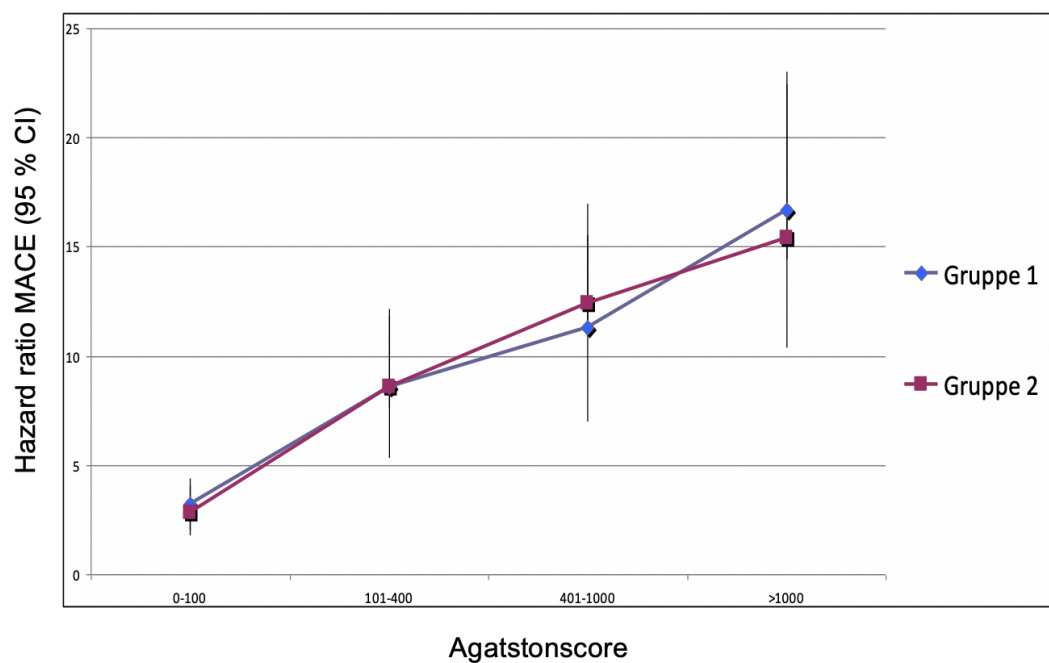


Abb. 11: Die Hazard Ratio adjustiert für kardiovaskuläre Risikofaktoren: Hypertonie, Rauchen, Diabetes Mellitus und Hyperlipoproteinämie

In beiden Gruppen unserer Studie trat bei einem Agatston - Score von 0 Punkten kein kardiovaskuläres Ereignis im beobachteten Zeitraum auf. In der Gruppe 1 traf dies bei 71 Studienteilnehmer (18%) und in Gruppe 2 bei 201 Teilnehmern (28,7%) zu. Somit kann die Bestimmung des Agatston – Score mit einem Wert von 0 als sehr zuverlässiger Negativ-Prädiktor angesehen werden.

5 Diskussion

Trotz sinkender Inzidenz für Herzinfarkte in Deutschland ist die Koronare Herzerkrankung (KHK) bei Männern als auch bei Frauen weiterhin die häufigste Todesursache. Es benötigt folglich weitere Maßnahmen, um die Mortalität der Koronaren Herzerkrankung zu senken.

Eine Primärprophylaxe hat sich bei Risikopatienten in vielen Studien [1] als äußerst effektive Maßnahme zur Reduktion der Mortalität bei Koronarer Herzerkrankung gezeigt. Neben Lifestyle-Änderungen wie körperlicher Aktivität, Nikotin-Karenz oder gesunde Ernährung [2], zeigen sich aber auch medikamentöse Maßnahmen als äußerst zielführend. Hier spielen vor allem Medikamente, welche die Hyperlipoproteinämie modulieren (Statine, PCSK 9 - Hemmer) eine zentrale Rolle.

In unserer Studie konnten wir nachweisen, dass das relative Risiko für ein ernstes kardiovaskuläres Ereignis (MACE: Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod) mit dem Vorhandensein einer Hyperlipoproteinämie deutlich anstieg (siehe Abb. 10). Eine Senkung der Hyperlipoproteinämie wiederum konnte in vielen Studien eine deutliche Reduktion der Mortalität [6], [7] aufzeigen. Somit existieren effektive Maßnahmen zur Primärprophylaxe, welche jedoch eine genaue Selektion von Risikopatienten erfordert.

Hierfür existieren zahlreiche Risiko-Modelle wie z.B. der ESC-SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), der PROCAM-Score (PROspective CARdiovascular Münster) oder der Framingham-Risiko- Score. Allen ist gemein, dass sie in ihrer Aussagekraft unterschiedlichen Limitationen ausgesetzt sind. Dem geschuldet zählen nur 50-60 % aller Herzinfarktpatienten gemäß diesen Scores zu der Hochrisikogruppe und 40 -50 % der Patienten werden mit einem niedrigen bis moderaten Risiko bewertet. Die Bestimmung von Koronarkalk als Prädiktor für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse hingegen konnte bereits in zahlreichen Studien hinreichend belegt werden [77] [78].

Da sich die Pathogenese der Arteriosklerose bei Vorhandensein einer chronischen Niereninsuffizienz von Patienten ohne Niereninsuffizienz unterscheidet, war das Ziel unserer prospektiven Studie, den prädiktiven Wert der Koronarsklerose in der speziellen

Risikogruppe der chronischen Niereninsuffizienz hinsichtlich ihrer Aussagekraft zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse zu untersuchen.

Neben der klassischen Atherosklerose, welche eine Erkrankung vornehmlich der Intima ist, kommt es bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz auch zu einer Kalzifizierung der Media (Arteriosklerose Typ Mönckeberg). Beide Formen treten bei dem Kollektiv der chronischen Niereninsuffizienz gehäuft auf und scheinen sich gegenseitig zu beeinflussen bzw. zu begünstigen. Während es bei der Atherosklerose durch lipidinduzierte entzündliche Prozesse der Intima zur Bildung von Plaque's kommt und sich klinisch durch Stenosen oder arteriellen Verschlüssen bemerkbar macht, kommt es bei der Mediasklerose durch vaskuläre Umbauprozesse zu einer Verkalkung der Media mit oft asymptomatischen Verläufen. Die Mediasklerose bedingt allerdings das Auftreten einer arteriellen Hypertonie sowie eine linksventrikuläre Hypertrophie und dadurch die nachgewiesene hohe Morbidität und Mortalität dieser Patientenpopulation[66]. Auch wenn sich die Pathomechanismen der Gefäßkalkentwicklung im Detail unterscheiden, so beeinflussen sie sich durch ihre klinischen Folgen in Ihrer Entstehung durchaus und führen zu einem akzelerierten Progress der Atherosklerose [72]. In unserer Studie wollten wir also wissen, ob diese vermehrte Kalzifizierung der Gefäße in diesem Kollektiv möglicherweise die Risikoeinschätzung über- oder unterschätzt.

1094 Patienten, welche zur Risikostratifizierung in unsere Klinik eingewiesen wurden, teilten wir anhand der GFR in zwei Gruppen ein (GFR größer und kleiner als 30ml/min/1.73m²) und verglichen diese gegenseitig. Durch die Selektion der Einweisung zeigte unser Kollektiv einen hohen Anteil von vorhandenen Risikofaktoren, welche bei beiden Gruppen bei 2,6 lagen. Als Endpunkte der Studie wurden der Myokardinfarkt und der plötzliche Herztod festgesetzt. Alle Patienten, welche in die Studie eingeschlossen wurden, waren asymptomatisch und boten in der entsprechenden nichtinvasiven Diagnostik keine Hinweise auf eine kardiovaskuläre Erkrankung. Ähnliche Studien, welche den prädiktiven Wert von Koronarsklerose untersuchten, schlossen das Vorhandensein einer KHK anamnestisch aber nicht durch Eingangsuntersuchungen aus [79], andere verzichteten ganz auf einen entsprechenden Ausschluss [80].

Während unserem Beobachtungszeitraum von $6,2 \pm 1,3$ Jahren konnten wir analog zu anderen Studien [80] feststellen, dass der Calcium Score, quantifiziert durch den Agatston-Score bei Fehlen von klassischen Risikofaktoren deutlich niedriger lag als bei Studienteilnehmern mit Risikofaktoren. Des Weiteren konnten wir feststellen, dass einzelne Risikofaktoren mit einer unterschiedlichen Last an Kalzium einhergehen und Diabetes

Mellitus und die Hyperlipoproteinämie mit den höchsten Werten unter allen klassischen Risikofaktoren assoziiert waren (siehe Abb. 7). Auch Schurgin et al. konnte in seiner Arbeit nachweisen, dass asymptomatische Diabetiker einen deutlich höheren Kalkscore aufwiesen als Patienten ohne Diabetes Mellitus [81]. Shin Yi Jang et al. zeigte ebenfalls in seiner groß angelegten Studie, welche 31545 asymptomatische Koreaner einschloss eine Assoziation zwischen koronarer Kalzifizierung und den Risikofaktoren wie art. Hypertonie, Diabetes Mellitus, chronische Niereninsuffizienz und Rauchen [82].

Wir konnten zudem belegen, dass die Höhe des Calcium Score das relative Risiko für das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses beeinflusst. Ein niedriger Score war mit einem niedrigen relativen Risiko für das Auftreten eines Ereignisses assoziiert, während ein hoher Score mit einem hohen relativen Risiko verbunden war. Am höchsten war das relative Risiko bei einem Agatston-Score von > 1000 . Diesen Zusammenhang konnten bereits ähnlich aufgebaute Studien an unserer Klinik nachweisen [15], [83], welche den prädiktiven Wert der Koronarkalkbestimmung in einem asymptomatischen Studienkollektiv analysierten und eine erhöhte Ereignisrate bei erhöhten Kalkwerten sahen. Hierdurch lässt sich auch die unterschiedliche Höhe des relativen Risikos der einzelnen klassischen Risikofaktoren für das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses erklären, welche sich konkordant zu der Kalk Last zeigt, mit denen die Risikofaktoren assoziiert sind (siehe Abb. 10).

Auf der anderen Seite konnten wir eine große Streubreite des Agatston-Score bei den einzelnen Risikofaktoren feststellen. Bei allen Risikofaktoren, selbst bei denen, die mit einer deutlich erhöhten Kalzifizierung assoziiert sind, gab es Studienteilnehmer die einen Agatston – Score von 0 erreichten und somit keine Verkalkung besaßen. Andererseits gab es aber auch Studienteilnehmer, welche bei fehlenden Risikofaktoren eine Score von >100 erreichten. Das zeigt uns, dass allein durch die Risikofaktoren nicht auf das individuelle Ausmaß der koronaren Atherosklerose geschlossen werden darf. Ähnlich wie in unserer Studie konnte Achenbach et al. [84] belegen, dass Patienten, welche den Primären Studienendpunkt erreichten (Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod), einen signifikant höheren Agatston-Score besaßen, als Patienten ohne Ereignis. Somit kann die Kalklast eines Patienten als ein unabhängiger Surrogat – Parameter für die individuelle Ausprägung der koronare Atherosklerose gewertet werden, welcher unabhängig von Alter und anderen Risikofaktoren eine prädiktive Aussage über zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse zulässt. Auch Peters et al konnte in ihrer Arbeit belegen, indem sie 39 Publikationen über Risikostratifizierung mittels Calcium-Score Bestimmung auswertete, dass die Erfassung des Calcium-Score die Risikostratifizierung gegenüber herkömmlichen Scoring-Systeme

signifikant verbessert [85]. Allerdings benötigt es weitere randomisierte Studien unter dem Aspekt einer Kosten-Nutzen-Analyse, um eine generelle Empfehlung zur Durchführung der CAC-Bestimmung auszusprechen.

Während unserem Beobachtungszeitraum konnten wir feststellen, dass alle Studienteilnehmer beider Gruppen, welche einen Agatston-Score von 0 besaßen, kein kardiovaskuläres Ereignis boten. Auf ein ähnliches Ergebnis konnte auch Budoff et al. verweisen, welcher in seiner Arbeit über den prognostischen Wert koronarer Verkalkung [86] in dem Kollektiv mit einem Agatston-Score von 0 eine sehr niedrige Ereignis-Rate (1.4 %) beobachten konnte. Auch Blaha et al. konnte in seiner Arbeit über die Rolle des Calcium – Score von 0 bei kardiovaskulären Erkrankungen [87] bestätigen, dass ein Agatston-Score von 0 im Vergleich zu anderen Risiko-Markern die größte Reduktion des relativen Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bewirkt. Hieraus lässt sich ableiten, dass die Bestimmung des Calcium-Scores ein guter und unabhängiger negativer Prädiktor für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse darstellt.

Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass kardiovaskuläre Ereignisse auch ohne Vorhandensein von koronarem Kalk auftreten können. Drosch et al. [88] konnte in seiner Studie nachweisen, dass 26 % der Patienten mit einem Agatston-Score von 0 in der Koronarangiographie eine relevante Stenose (> 50%) aufwiesen und mit einem höheren Lebensalter und dem Vorhandensein eines Diabetes Mellitus assoziiert waren. Als Einschlusskriterium wurden allerdings im Gegensatz zu unserer Studie symptomatische Patienten gewählt. Auch Marwan et al. bestätigte in seiner Studie [89], dass signifikante Koronarstenosen auch ohne Nachweis von koronarem Kalk existent sein können. Ebenfalls verwendete Marwan et al. als Einschlusskriterium symptomatische Patienten und sah in seiner Studie für das Vorliegen einer relevanten Stenose ohne Nachweis von koronarem Kalk eine höhere Wahrscheinlichkeit bei Patienten mit instabiler AP oder NSTEMI (non-ST-segment elevation myocardial infarction) als bei Patienten mit chronischen Brustschmerzen. In seiner Studie trat dies im Gegensatz zu der Studie von Brosch et al. vor allem bei jüngeren Patienten auf. Eine Pathophysiologische Erklärung könnte in der Genese der Plaquebildung liegen, da vor allem der instabile Plaque durch einen hohen Lipidanteil als durch eine Verkalkung gekennzeichnet ist.

Das in unserer Studie betrachtete Kollektiv der chronischen Niereninsuffizienz (Gruppe 1) mit einer eGFR von $< 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ zeigte im Vergleich zur Kontroll-Gruppe (Gruppe 2) ein signifikant erhöhten mittleren Calcium-Score. Dieses Phänomen konnte auch die

Arbeitsgruppe von Russo et al. belegen, die nicht nur ein vermehrtes, sondern auch früheres Auftreten von koronarem Kalk bei dem Kollektiv der CNI (chronischen Niereninsuffizienz) beschrieben. He J et al. zeigte bei Patienten mit CNI auf, dass neben einem abnormalen Calcium- und Phosphatstoffwechsel, einer Insulinresistenz auch eine verminderte Nierenfunktion mit der Prävalenz eines hohen Calcium Score unabhängig von traditionellen Risikofaktoren assoziiert waren. Ursächlich dürfte der weiter oben beschriebene Unterschied in der Atherogenese bei der Subgruppe der chronischen Niereninsuffizienz sein.

Neben dem erhöhten Calcium-Score der Gruppe 1, stellten wir auch eine erhöhte Ereignisrate in Bezug auf die Studienendpunkte Myokardinfarkt und plötzlicher Herztod (siehe Abb. 8) in der Gruppe der chronischen Niereninsuffizienz fest. Im Gegensatz zu einer ähnlich aufgebauten Studie aus unserer Klinik [90], welche den prädiktiven Wert des Koronarkalks bei der Subgruppe der Raucher untersuchte und dessen Voraussagewert in Bezug auf die Studienendpunkte unterschätzte, gelang uns der Nachweis, dass das relative Risiko, adjustiert an die klassischen Risikofaktoren art. Hypertonie, Rauchen, Hyperlipoproteinämie und Diabetes Mellitus keinen signifikanten Unterschied bot und absolut identisch waren.

Damit können wir in der Bestimmung des Calcium-Score einen von anderen Risikofaktoren unabhängigen Prädiktor beschreiben, der die individuelle atherosklerotische Belastung widerspiegelt und sich unabhängig von Alter oder der Nierenfunktion zeigt und sich damit auch bei der Subgruppe der chronischen Niereninsuffizienz als Risikomarker für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse besser als herkömmliche Scoring-System eignet.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass das Screening mittels Koronarkalk eine hohe prognostische Aussagekraft (hohe Sensitivität und hohe Spezifität) besitzt und dabei unabhängig von anderen Risikofaktoren und dem Alter ist. Insbesondere bei Patienten mit einem mittleren oder hohen Risiko kann ein zusätzliches Koronarkalkscreening helfen, einen genaueren prognostischen Wert zu erhalten. Wir konnten zudem belegen, dass das Screening auf Koronarkalk bei der Subgruppe der chronischen Niereninsuffizienz möglich ist und sich mit der Kontrollgruppe in ihren prädiktiven Wert nicht unterscheidet.

Unsere Studie ist auf Grund folgender Aspekte limitiert aussagekräftig:

Unser Studienkollektiv war auf Grund der elektiven Einweisung zur Risikostratifizierung nicht unselektiert, was sich in eine erhöhte durchschnittliche Anzahl an Risikofaktoren widerspiegelt. Zudem erfolgte der Ausschluss einer koronaren Erkrankung nicht invasiv, wodurch eine gewisse Unschärfe entstehen könnte. Im Gegensatz zu anderen Studien [80] erfolgte allerdings Geräteunterstützt ein Ausschluss einer KHK, so dass Studienkollektiv in kardiovaskulärer Hinsicht als initial gesund betrachtet werden kann.

Die Erfassung der follow-up Daten erfolgte über telefonische Nachfragen bei den Patienten durch medizinische Hilfskräfte, wodurch eine Unschärfe in Bezug auf die Zuverlässigkeit der Patientenaussagen auftreten könnte.

6 Zusammenfassung

Trotz sinkender Inzidenz für Herzinfarkte in Deutschland ist die Koronare Herzerkrankung (KHK) bei Männern als auch bei Frauen weiterhin die häufigste Todesursache. Es existieren zahlreiche effektive Maßnahmen zur primären Prophylaxe. Dies setzt aber eine gute Selektion der Risikopatienten voraus. Die bestehenden Risikostratifizierungs-Modelle wie ESC-SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), der PROCAM-Score (PROspective Cardiovascular Münster) oder der Framingham-Risiko-Score weisen aber bei der Identifizierung zukünftiger Myokardinfarktpatienten eine eingeschränkte Sensitivität und Spezifität auf, wodurch die Effektivität und Effizienz prophylaktischer Maßnahmen eingeschränkt wird.

Durch die Bestimmung des Koronarkalks mittels MSCT und der Graduierung durch den Agatston-Score besteht ein sensitives und spezifische Verfahren, welches eine zuverlässige Identifizierung von Risikopatienten und damit eine gezielte Prävention und Therapie ermöglicht. Die Fragestellung unserer Studie war, ob die Bestimmung des Koronarkalks auch bei dem Kollektiv der chronischer Niereninsuffizienz eine prädiktive Aussage zulässt.

In der vorliegenden prospektiven Studie ermittelten wir den prädiktiven Wert des Koronarkalks. Wir schlossen 1094 asymptomatische Patienten in die Studie ein und teilten diese nach ihrer eGFR (Gruppe 1: $< 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$; Gruppe 2: $> 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$) in zwei Gruppen. In der ersten Gruppe befanden sich 393, in der zweiten Gruppe 701 Studienteilnehmer. Nach einem Beobachtungszeitraum von $6,2 \pm 1,3$ Jahren evaluierten wir die Ereignisrate für die kardiovaskuläre Ereignisse Myokardinfarkt und plötzlicher Herztod und verglichen die Ergebnisse beider Gruppen miteinander.

Aus diesen Ergebnissen konnten wir unten aufgeführte Folgerungen ableiten:

- Eine Risikostratifizierung anhand klassischer Risikofaktoren erzielt einen unzureichenden prädiktiven Wert.
- Die Vorhersagekraft des Agatston-Score ist unabhängig von anderen Risikofaktoren und diesen überlegen.

- Eine Erfassung von Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ist durch die Bestimmung von Koronarkalk zuverlässig möglich.
- Bei Ausschluss von Koronarkalk können Patienten trotz vorhandener Risikofaktoren einem niedrigen kardiovaskulären Risiko zugeordnet werden.
- Eine Risikostratifizierung ist auch bei dem Risiko-Kollektiv der chronischen Niereninsuffizienz zuverlässig möglich.
- Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz haben ein erhöhtes Risiko für Koronarkalk und damit ein erhöhtes Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis.

7 Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
CAC	<i>Coronary artery calcification</i>
CT	Computertomographie
CTA	computertomographische Angiographie
EBCT	<i>Electron beam tomography</i>
et al.	<i>et alii</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
MGP	Matrix-Gla-Protein
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
MSCT	<i>Multislice-Computertomographie</i>
NKF	<i>National Kidney Foundation</i>
NSTEMI	<i>non-ST-segment elevation myocardial infarction</i>
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SEN	Sensitivität
SPECT	<i>Single-Photon-Emissions-Computertomografie</i>
PCKS 9	<i>Proteinkonvertase Subtilisin Kexin Typ 9</i>
VCAM	<i>Adhesive-Cell-Surface-Glykoproteine</i>
VSMC	<i>Smooth muscle cells</i>

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: aus dem statistischen Bundesamt Bundesrepublik Deutschland – die häufigsten Todesursachen im Jahre 2015.....	3 -
Abb. 2: Alters- und geschlechtsspezifische Prävalenz (%)	11 -
Abb. 3: Risiko für Mortalität und für kardiovaskuläre Ereignisse in Abh. der GFR (ml/min./1,73m ²)	12 -
Abb. 4: Prozentuale Häufigkeit der kardiovaskulären Risikofaktoren des Gesamtkollektiv im Vergleich beider Gruppen. Gruppe 1 (eGFR < 30ml/min/ 1.73m ²), Gruppe 2 (eGFR von > 30ml/min/ 1.73m ²).....	26 -

Abb. 5: Der Agatston-Score mit Standardabweichung in Abhängigkeit vom Lebensalter, Männer und Frauen getrennt.....	29 -
Abb. 6: Mittlerer Agatston-Score, Standardabweichung in Abhängigkeit von den kardiovaskulären Risikofaktoren	30 -
Abb. 7: Agatston Score Verteilung in der Gruppe 1 in Abhängigkeit der Risikofaktoren und Darstellung der Range (Spannweite) in den einzelnen Risikofaktoren	30 -
Abb. 8: Ereignisrate MACE im Vergleich beider Gruppen. Gruppe 1 (eGFR < 30ml/min/ 1.73m ²), Gruppe 2 (eGFR von > 30ml/min/ 1.73m ²)	31 -
Abb. 9: Der mittlere CAC Score ist in der Gruppe 1 höher	32 -
Abb. 10: Das Relative Risiko für MACE (MI und CD) in Abhängigkeit zu verschiedenen Risikofaktoren	33 -
Abb. 11: Die Hazard Ratio adjustiert für kardiovaskuläre Risikofaktoren: Hypertonie, Rauchen, Diabetes Mellitus und Hyperlipoproteinämie	34 -

7.3 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Klassifikation für atherosklerotische Läsionstypen nach AHA.....	8 -
Tab. 2: Stadieneinteilung der chronischen Nierenerkrankung nach der NKF	10 -
Tab. 3: Charakterisierung des Studienkollektivs	28 -
Tab. 4: Die Hazard Ratio für den primären Studienendpunkt (MI, CD) in Abhängigkeit des Calcium Score für beide Gruppen.	34 -

8 Literaturverzeichnis

- [1] „[The Roman coronary heart disease prevention program. Final results]“, *G. Ital. Cardiol.*, Bd. 12, Nr. 8, S. 541–554, 1982.
- [2] R. Estruch u. a., „Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet“, *N. Engl. J. Med.*, Bd. 368, Nr. 14, S. 1279–1290, Apr. 2013.
- [3] K. A. Dornbrook-Lavender, J. A. Pieper, und M. T. Roth, „Primary prevention of coronary heart disease in the elderly“, *Ann. Pharmacother.*, Bd. 37, Nr. 11, S. 1654–1663, Nov. 2003.
- [4] „The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering“, *JAMA*, Bd. 251, Nr. 3, S. 365–374, Jan. 1984.
- [5] Z. Chen, R. Peto, R. Collins, S. MacMahon, J. Lu, und W. Li, „Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations“, *BMJ*, Bd. 303, Nr. 6797, S. 276–282, Aug. 1991.
- [6] R. Kones, „Primary prevention of coronary heart disease: integration of new data, evolving views, revised goals, and role of rosuvastatin in management. A comprehensive survey“, *Drug Des. Devel. Ther.*, Bd. 5, S. 325–380, 2011.
- [7] E. Agabiti Rosei und M. Salvetti, „Management of Hypercholesterolemia, Appropriateness of Therapeutic Approaches and New Drugs in Patients with High Cardiovascular Risk“, *High Blood Press. Cardiovasc. Prev. Off. J. Ital. Soc. Hypertens.*, Bd. 23, Nr. 3, S. 217–230, Sep. 2016.
- [8] E. Stroes u. a., „Efficacy and Safety of Alirocumab 150 mg Every 4 Weeks in Patients With Hypercholesterolemia Not on Statin Therapy: The ODYSSEY CHOICE II Study“, *J. Am. Heart Assoc.*, Bd. 5, Nr. 9, Sep. 2016.
- [9] R. Collins u. a., „Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context“, *Lancet Lond. Engl.*, Bd. 335, Nr. 8693, S. 827–838, Apr. 1990.
- [10] H. Gohlke u. a., „Positionspapier zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen“, *Z. Für Kardiologie*, Bd. 92, Nr. 6, S. 522–524, Juni 2003.
- [11] „Forschungsarbeiten von Jörg Piper. Fakultät für Medizin und Pharmazie, IUIPS, Universität Oradea, Luminanz, Relief, Interferenz, Phasen, Kontrast, Mikrofotografie, Digitaltechnik, Rehabilitation, Prävention, Risikofaktoren“. [Online]. Verfügbar unter: <http://www.joerg->

piper.de/Mathematische_Kalkulation_kard/mathematische_kalkulation_kard.html.

[Zugegriffen: 13-März-2018].

[12] H.-W. Hense, H. Schulte, H. Löwel, G. Assmann, und U. Keil, „Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany--results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts“, *Eur. Heart J.*, Bd. 24, Nr. 10, S. 937–945, Mai 2003.

[13] H. Gohlke, „Risikostratifizierung mit unterschiedlichen Score-Systemen: ESC-SCORE, Framingham-Risk-Score, PROCAM und CARRISMA“, *Clin. Res. Cardiol. Suppl.*, Bd. 1, Nr. 2, S. 139–148, Dez. 2006.

[14] U. Canpolat und N. Ozer, „Noninvasive cardiac imaging for the diagnosis of coronary artery disease in women“, *Anadolu Kardiyol. Derg. Anatol. J. Cardiol.*, Bd. 14, Nr. 8, S. 741–746, Dez. 2014.

[15] A. Becker, A. Leber, C. Becker, und A. Knez, „Predictive value of coronary calcifications for future cardiac events in asymptomatic individuals“, *Am. Heart J.*, Bd. 155, Nr. 1, S. 154–160, Jan. 2008.

[16] A. S. Agatston, W. R. Janowitz, F. J. Hildner, N. R. Zusmer, M. Viamonte, und R. Detrano, „Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography“, *J. Am. Coll. Cardiol.*, Bd. 15, Nr. 4, S. 827–832, März 1990.

[17] T. Q. Callister, B. Cooil, S. P. Raya, N. J. Lippolis, D. J. Russo, und P. Raggi, „Coronary artery disease: improved reproducibility of calcium scoring with an electron-beam CT volumetric method“, *Radiology*, Bd. 208, Nr. 3, S. 807–814, Sep. 1998.

[18] A. S. Go, G. M. Chertow, D. Fan, C. E. McCulloch, und C. Hsu, „Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization“, *N. Engl. J. Med.*, Bd. 351, Nr. 13, S. 1296–1305, 23 2004.

[19] C. E. Finch, „Atherosclerosis is an old disease: Summary of the Ruffer Centenary Symposium, The Paleocardiology of Ancient Egypt, a meeting report of the Horus Study team“, *Exp. Gerontol.*, Bd. 46, Nr. 11, S. 843–846, Nov. 2011.

[20] H. C. Strydom u. a., „A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis: A Report From the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association“, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, Bd. 15, Nr. 9, S. 1512–1531, Sep. 1995.

[21] M. Y. K. Lee, Y. Wang, und P. M. Vanhoutte, „Senescence of Cultured Porcine Coronary Arterial Endothelial Cells Is Associated with Accelerated Oxidative Stress and Activation of NFκB“, *J. Vasc. Res.*, Bd. 47, Nr. 4, S. 287–298, 2010.

[22] M. I. Cybulsky, A. H. Lichtman, L. Hajra, und K. Iiyama, „Leukocyte adhesion molecules in atherogenesis“, *Clin. Chim. Acta Int. J. Clin. Chem.*, Bd. 286, Nr. 1–2, S.

207–218, Aug. 1999.

[23] J. A. Rumberger, R. S. Schwartz, D. B. Simons, P. F. Sheedy, W. D. Edwards, und L. A. Fitzpatrick, „Relation of coronary calcium determined by electron beam computed tomography and lumen narrowing determined by autopsy“, *Am. J. Cardiol.*, Bd. 73, Nr. 16, S. 1169–1173, Juni 1994.

[24] D. Ä. G. Ärzteblatt Redaktion Deutsches, „Prävalenz der eingeschränkten Nierenfunktion“, 12-Feb-2016. [Online]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/174771/Praevalenz-der-eingeschraenkten-Nierenfunktion>. [Zugegriffen: 16-März-2018].

[25] D. Ä. G. Ärzteblatt Redaktion Deutsches, „Prävalenz der eingeschränkten Nierenfunktion“, *Deutsches Ärzteblatt*, 12-Feb-2016. [Online]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/174771/Praevalenz-der-eingeschraenkten-Nierenfunktion>. [Zugegriffen: 19-Juli-2019].

[26] K. Matsushita u. a., „Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality: a collaborative meta-analysis of general population cohorts“, *Lancet*, Bd. 375, Nr. 9731, S. 2073–2081, Juni 2010.

[27] M. Tonelli u. a., „Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study“, *Lancet Lond. Engl.*, Bd. 380, Nr. 9844, S. 807–814, Sep. 2012.

[28] A. Go, G. Chertow, und D. Fan, „Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization“, *J. Vasc. Surg.*, Bd. 41, Nr. 1, S. 177, Jan. 2005.

[29] M. Roest u. a., „Excessive Urinary Albumin Levels Are Associated With Future Cardiovascular Mortality in Postmenopausal Women“, *Circulation*, Bd. 103, Nr. 25, S. 3057–3061, Juni 2001.

[30] H. L. Hillege, „Urinary Albumin Excretion Predicts Cardiovascular and Noncardiovascular Mortality in General Population“, *Circulation*, Bd. 106, Nr. 14, S. 1777–1782, Okt. 2002.

[31] K. Klausen, „Very Low Levels of Microalbuminuria Are Associated With Increased Risk of Coronary Heart Disease and Death Independently of Renal Function, Hypertension, and Diabetes“, *Circulation*, Bd. 110, Nr. 1, S. 32–35, Juni 2004.

[32] R. T. Gansevoort u. a., „Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes in both general and high-risk populations“, *Kidney Int.*, Bd. 80, Nr. 1, S. 93–104, Juli 2011.

[33] M. I. Yilmaz u. a., „The determinants of endothelial dysfunction in CKD: oxidative stress and asymmetric dimethylarginine“, *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl.*

Kidney Found., Bd. 47, Nr. 1, S. 42–50, Jan. 2006.

[34] M. J. Landray u. a., „Inflammation, endothelial dysfunction, and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) study“, *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.*, Bd. 43, Nr. 2, S. 244–253, Feb. 2004.

[35] K. Amann, C. Wanner, und E. Ritz, „Cross-talk between the kidney and the cardiovascular system“, *J. Am. Soc. Nephrol. JASN*, Bd. 17, Nr. 8, S. 2112–2119, Aug. 2006.

[36] F. Kronenberg, „Homocysteine, lipoprotein(a) and fibrinogen: metabolic risk factors for cardiovascular complications of chronic renal disease“, *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, Bd. 7, Nr. 3, S. 271–278, Mai 1998.

[37] D. S. Keith, G. A. Nichols, C. M. Gullion, J. B. Brown, und D. H. Smith, „Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization“, *Arch. Intern. Med.*, Bd. 164, Nr. 6, S. 659–663, März 2004.

[38] M. J. Klag u. a., „Blood pressure and end-stage renal disease in men“, *N. Engl. J. Med.*, Bd. 334, Nr. 1, S. 13–18, Jan. 1996.

[39] J. K. Inrig u. a., „Association of intradialytic blood pressure changes with hospitalization and mortality rates in prevalent ESRD patients“, *Kidney Int.*, Bd. 71, Nr. 5, S. 454–461, März 2007.

[40] M. Wallner, „Arterielle Hypertonie und chronische Niereninsuffizienz - ein Aufruf zum Handeln!“, S. 9.

[41] P. N. Van Buren und J. K. Inrig, „Hypertension and hemodialysis: pathophysiology and outcomes in adult and pediatric populations“, *Pediatr. Nephrol.*, Bd. 27, Nr. 3, S. 339–350, März 2012.

[42] M. Hausberg, „Sympathetic Nerve Activity in End-Stage Renal Disease“, *Circulation*, Bd. 106, Nr. 15, S. 1974–1979, Okt. 2002.

[43] M. Liu u. a., „Non-dipping is a potent predictor of cardiovascular mortality and is associated with autonomic dysfunction in haemodialysis patients“, *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.*, Bd. 18, Nr. 3, S. 563–569, März 2003.

[44] J. T. KIELSTEIN, R. H. B. GER, und S. M. B.-B. GER, „Asymmetric Dimethylarginine Plasma Concentrations Differ in Patients with End-Stage Renal Disease: Relationship to Treatment Method and Atherosclerotic Disease“, *J Am Soc Nephrol*, S. 7, 1999.

[45] G. M. London, S. J. Marchais, und A. P. Guerin, „Arterial stiffness and function

in end-stage renal disease“, *Adv. Chronic Kidney Dis.*, Bd. 11, Nr. 2, S. 202–209, Apr. 2004.

[46] B. Pannier, A. P. Guérin, S. J. Marchais, M. E. Safar, und G. M. London, „Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients“, *Hypertens. Dallas Tex 1979*, Bd. 45, Nr. 4, S. 592–596, Apr. 2005.

[47] A. E. Raine u. a., „Hyperparathyroidism, platelet intracellular free calcium and hypertension in chronic renal failure“, *Kidney Int.*, Bd. 43, Nr. 3, S. 700–705, März 1993.

[48] L. Di Lullo, A. Gorini, D. Russo, A. Santoboni, und C. Ronco, „Left Ventricular Hypertrophy in Chronic Kidney Disease Patients: From Pathophysiology to Treatment“, *Cardiorenal Med.*, Bd. 5, Nr. 4, S. 254–266, 2015.

[49] J. S. Silberberg, P. E. Barre, S. S. Prichard, und A. D. Sniderman, „Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease“, *Kidney Int.*, Bd. 36, Nr. 2, S. 286–290, Aug. 1989.

[50] R. N. Foley u. a., „Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy“, *Kidney Int.*, Bd. 47, Nr. 1, S. 186–192, Jan. 1995.

[51] K. Amann, I. Rychlík, G. Miltenberger-Milteny, und E. Ritz, „Left ventricular hypertrophy in renal failure“, *Kidney Int. Suppl.*, Bd. 68, S. S78-85, Dez. 1998.

[52] F. Metivier, S. J. Marchais, A. P. Guerin, B. Pannier, und G. M. London, „Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels“, *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.*, Bd. 15 Suppl 3, S. 14–18, 2000.

[53] H. Oberleithner, C. Riethmüller, H. Schillers, G. A. MacGregor, H. E. de Wardener, und M. Hausberg, „Plasma sodium stiffens vascular endothelium and reduces nitric oxide release“, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, Bd. 104, Nr. 41, S. 16281–16286, Okt. 2007.

[54] S. Steigerwalt, A. Zafar, N. Mesiha, J. Gardin, und R. Provenzano, „Role of aldosterone in left ventricular hypertrophy among African-American patients with end-stage renal disease on hemodialysis“, *Am. J. Nephrol.*, Bd. 27, Nr. 2, S. 159–163, 2007.

[55] G. M. London u. a., „Secondary hyperparathyroidism and cardiac hypertrophy in hemodialysis patients“, *Kidney Int.*, Bd. 32, Nr. 6, S. 900–907, Dez. 1987.

[56] K. Demuth u. a., „Endothelin and cardiovascular remodelling in end-stage renal disease“, *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.*, Bd. 13, Nr. 2, S. 375–383, Feb. 1998.

[57] A. Grabner u. a., „FGF23/FGFR4-mediated left ventricular hypertrophy is reversible“, *Sci. Rep.*, Bd. 7, Nr. 1, Dez. 2017.

- [58] G. W. Dorn, „Apoptotic and non-apoptotic programmed cardiomyocyte death in ventricular remodelling“, *Cardiovasc. Res.*, Bd. 81, Nr. 3, S. 465–473, Feb. 2009.
- [59] G. Mall, M. Rambauser, A. Neumeister, S. Kollmar, F. Vetterlein, und E. Ritz, „Myocardial interstitial fibrosis in experimental uremia—Implications for cardiac compliance“, *Kidney Int.*, Bd. 33, Nr. 4, S. 804–811, Apr. 1988.
- [60] S. G. Rostand, K. A. Kirk, und E. A. Rutsky, „Dialysis-associated ischemic heart disease: insights from coronary angiography“, *Kidney Int.*, Bd. 25, Nr. 4, S. 653–659, Apr. 1984.
- [61] K. Amann *u. a.*, „Endothelin A receptor blockade prevents capillary/myocyte mismatch in the heart of uremic animals“, *J. Am. Soc. Nephrol. JASN*, Bd. 11, Nr. 9, S. 1702–1711, Sep. 2000.
- [62] K. Amann *u. a.*, „Effect of antioxidant therapy with dl-alpha-tocopherol on cardiovascular structure in experimental renal failure“, *Kidney Int.*, Bd. 62, Nr. 3, S. 877–884, Sep. 2002.
- [63] J. Törnig, K. Amann, E. Ritz, C. Nichols, M. Zeier, und G. Mall, „Arteriolar wall thickening, capillary rarefaction and interstitial fibrosis in the heart of rats with renal failure: the effects of ramipril, nifedipine and moxonidine“, *J. Am. Soc. Nephrol. JASN*, Bd. 7, Nr. 5, S. 667–675, Mai 1996.
- [64] J. Törnig, M. L. Gross, A. Simonaviciene, G. Mall, E. Ritz, und K. Amann, „Hypertrophy of intramyocardial arteriolar smooth muscle cells in experimental renal failure“, *J. Am. Soc. Nephrol. JASN*, Bd. 10, Nr. 1, S. 77–83, Jan. 1999.
- [65] K. Amann, J. Törnig, C. Flechtenmacher, A. Nabokov, G. Mall, und E. Ritz, „Blood-pressure-independent wall thickening of intramyocardial arterioles in experimental uraemia: evidence for a permissive action of PTH“, *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.*, Bd. 10, Nr. 11, S. 2043–2048, Nov. 1995.
- [66] A. P. Guérin, B. Pannier, S. J. Marchais, und G. M. London, „Cardiovascular disease in the dialysis population: prognostic significance of arterial disorders“, *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, Bd. 15, Nr. 2, S. 105–110, März 2006.
- [67] R. C. Shroff *u. a.*, „Chronic Mineral Dysregulation Promotes Vascular Smooth Muscle Cell Adaptation and Extracellular Matrix Calcification“, *J. Am. Soc. Nephrol. JASN*, Bd. 21, Nr. 1, S. 103–112, Jan. 2010.
- [68] S. Cottone *u. a.*, „Relationship of fetuin-A with glomerular filtration rate and endothelial dysfunction in moderate-severe chronic kidney disease“, *J. Nephrol.*, Bd. 23, Nr. 1, S. 62–69, Feb. 2010.
- [69] M. W. Merx *u. a.*, „Myocardial stiffness, cardiac remodeling, and diastolic

dysfunction in calcification-prone fetuin-A-deficient mice“, *J. Am. Soc. Nephrol. JASN*, Bd. 16, Nr. 11, S. 3357–3364, Nov. 2005.

[70] T. Krueger, R. Westenfeld, M. Ketteler, L. J. Schurgers, und J. Floege, „Vitamin K deficiency in CKD patients: a modifiable risk factor for vascular calcification?“, *Kidney Int.*, Bd. 76, Nr. 1, S. 18–22, Juli 2009.

[71] P. A. Price, S. A. Faus, und M. K. Williamson, „Warfarin causes rapid calcification of the elastic lamellae in rat arteries and heart valves“, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, Bd. 18, Nr. 9, S. 1400–1407, Sep. 1998.

[72] A. Lindner, B. Charra, D. J. Sherrard, und B. H. Scribner, „Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis“, *N. Engl. J. Med.*, Bd. 290, Nr. 13, S. 697–701, März 1974.

[73] G. N. Hounsfield, „Computerized transverse axial scanning (tomography): Part I. Description of system. 1973“, *Br. J. Radiol.*, Bd. 68, Nr. 815, S. H166-172, Nov. 1995.

[74] C. H. McCollough und R. L. Morin, „The technical design and performance of ultrafast computed tomography“, *Radiol. Clin. North Am.*, Bd. 32, Nr. 3, S. 521–536, Mai 1994.

[75] C. R. Becker *u. a.*, „Coronary artery calcium measurement: agreement of multirow detector and electron beam CT“, *AJR Am. J. Roentgenol.*, Bd. 176, Nr. 5, S. 1295–1298, Mai 2001.

[76] R. Haberl *u. a.*, „Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1,764 patients“, *J. Am. Coll. Cardiol.*, Bd. 37, Nr. 2, S. 451–457, Feb. 2001.

[77] M. J. Budoff *u. a.*, „Coronary calcium predicts events better with absolute calcium scores than age-gender-race percentiles – The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)“, *J. Am. Coll. Cardiol.*, Bd. 53, Nr. 4, S. 345–352, Jan. 2009.

[78] A. Becker, A. Leber, C. Becker, und A. Knez, „Predictive value of coronary calcifications for future cardiac events in asymptomatic individuals“, *Am. Heart J.*, Bd. 155, Nr. 1, S. 154–160, Jan. 2008.

[79] J. Chen *u. a.*, „Coronary Artery Calcification and Risk of Cardiovascular Disease and Death Among Patients With Chronic Kidney Disease“, *JAMA Cardiol.*, Bd. 2, Nr. 6, S. 635–643, Juni 2017.

[80] J. A. Hoff, M. L. Daviglus, E. V. Chomka, A. J. Krainik, A. Sevrakov, und G. T. Kondos, „Conventional coronary artery disease risk factors and coronary artery calcium detected by electron beam tomography in 30,908 healthy individuals“, *Ann. Epidemiol.*, Bd. 13, Nr. 3, S. 163–169, März 2003.

- [81] S. Schurgin, S. Rich, und T. Mazzone, „Increased prevalence of significant coronary artery calcification in patients with diabetes“, *Diabetes Care*, Bd. 24, Nr. 2, S. 335–338, Feb. 2001.
- [82] S. Y. Jang, S. M. Kim, J. Sung, S. J. Cho, und Y. H. Choe, „Coronary artery calcium scores and cardiovascular risk factors in 31,545 asymptomatic Korean adults“, *Int. J. Cardiovasc. Imaging*, Bd. 32, Nr. 1, S. 139–145, Juni 2016.
- [83] A. Becker u. a., „Predictive value of coronary calcifications for future cardiac events in asymptomatic patients with diabetes mellitus: A prospective study in 716 patients over 8 years“, *BMC Cardiovasc. Disord.*, Bd. 8, S. 27, Okt. 2008.
- [84] S. Achenbach u. a., „[Detection of coronary calcifications by electron beam tomography and multislice spiral CT: clinical relevance]“, *Z. Kardiol.*, Bd. 92, Nr. 11, S. 899–907, Nov. 2003.
- [85] S. A. E. Peters, M. Bakker, H. M. den Ruijter, und M. L. Bots, „Added value of CAC in risk stratification for cardiovascular events: a systematic review“, *Eur. J. Clin. Invest.*, Bd. 42, Nr. 1, S. 110–116, Jan. 2012.
- [86] M. J. Budoff u. a., „The Prognostic Value of Coronary Artery Calcium in the PROMISE Study“, *Circulation*, Bd. 136, Nr. 21, S. 1993–2005, Nov. 2017.
- [87] M. J. Blaha u. a., „Role of Coronary Artery Calcium Score of Zero and Other Negative Risk Markers for Cardiovascular Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)“, *Circulation*, Bd. 133, Nr. 9, S. 849–858, März 2016.
- [88] T. Drosch u. a., „Prevalence and clinical characteristics of symptomatic patients with obstructive coronary artery disease in the absence of coronary calcifications“, *Acad. Radiol.*, Bd. 17, Nr. 10, S. 1254–1258, Okt. 2010.
- [89] M. Marwan, D. Ropers, T. Pflederer, W. G. Daniel, und S. Achenbach, „Clinical characteristics of patients with obstructive coronary lesions in the absence of coronary calcification: an evaluation by coronary CT angiography“, *Heart Br. Card. Soc.*, Bd. 95, Nr. 13, S. 1056–1060, Juli 2009.
- [90] G. S. Zimmermann, T. Rütger, F. V. Ziegler, M. Greif, C. Becker, und A. Becker, „Predictive value of coronary calcifications for future cardiac events in asymptomatic patients: underestimation of risk in asymptomatic smokers“, *Int. J. Cardiovasc. Imaging*, März 2019.

9 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. A. Becker ganz herzlich für Seine herausragende Betreuung und die außergewöhnliche Unterstützung bedanken, welche ich während der gesamten Arbeit erhalten durfte.

Ferner gilt mein großer Dank Herrn Prof. Dr. med. A. Knez, der mir diese Doktorarbeit vermittelte und den Kontakt zu meinem Doktorvater ermöglichte.

Danken möchte ich auch der medizinischen Klinik Med I des Universitätskrankenhauses Großhadern für die Bereitstellung der Daten für dieser Arbeit.

Meinem Vater, Dr. Paul Mühle, der mir all die Jahre ein großes Vorbild ist, gilt mein tief verwurzelter Dank für die anhaltende Unterstützung in Wort und Tat, seinem großen Wissen und seiner unermüdlichen Verlässlichkeit.

Meinen ganz besonderen Dank richte ich an meine lieben Frau Dr. med. Nushin Utmishi-Mühle und meine Tochter Sitara Mühle für Ihre ermutigende, liebevolle und grenzenlose Unterstützung.

10 Eidesstattliche Versicherung



Eidesstattliche Versicherung

Mühle, Sebastian

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Prädiktiver Wert der Koronarsklerose bei
Niereninsuffizienz

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Utting, den 14.03.2020

Ort, Datum

Sebastian Muehle

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand